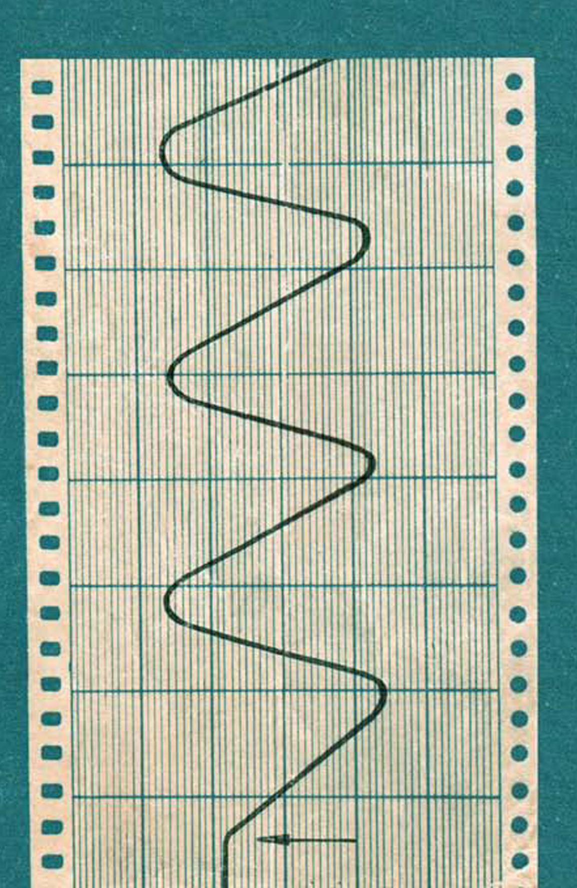
КОЛЕБАТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В БИОЛОГИЧЕСКИХ И ХИМИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ



Классическими приложениями теории колебаний давно стали такие разделы физики, как механика и радиотехника. Теория колебаний развивалась прежде всего на физических идеях. Однако на то, что колебания возможны как в химических, так и в биологических системах, отдельные исследователи указывали еще в начале нашего века. В настоящее время, благодаря экспериментальным работам, показавшим насколько велико разнообразие химических и биохимических «генераторов», дан стимул для дальнейшего развития теории колебаний. Сейчас ставятся новые задачи как «точечные» (обыкновенные дифференциальные уравнения), так и пространственные (уравнения в частных производных).

Для химических и биохимических систем, имеющих колебательную кинетику, характерно достаточно большое количество переменных, решение которых стало возможным лишь в век электронно-вычислительных машин. В связи с этим в настоящее время быстро расширяется фронт исследований подобных систем.

Книга представляет собой труды Всесоюзного симпозиума по колебательным процессам в биологических и химических системах. Два раздела, посвященные периодическим химическим и биохимическим реакциям, содержат статьи обзорного характера, результаты экспериментальных исследований и возможные модели изучаемых колебательных реакций. В третьем разделе книги рассматриваются колебательные процессы в некоторых биологических системах.



А К А Д Е М И Я Н А У К С С С Р

НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРОБЛЕМАМ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ
ИНСТИТУТ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ

КОЛЕБАТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В БИОЛОГИЧЕСКИХ И ХИМИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

ТРУДЫ ВСЕСОЮЗНОГО СИМПОЗИУМА ПО КОЛЕБАТЕЛЬНЫМ ПРОЦЕССАМ В БИОЛОГИЧЕСКИХ И ХИМИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

Пущино-на-Оке, 21—26 марта 1966 г.



И З Д А Т Е Л Ь С Т В О «Н А У К А»
Москва 1967

УДК 57+54+534.1

Сборник представляет собой труды Всесоюзного симпозиума, состоявшегося в марте 1966 г. в г. Пущино-на-Оке—Биологическом научном центре АН СССР.

Периодические изменения концентраций некоторых реагентов обнаружены в последнее время в ряде химических систем и таком универсальном биохимическом процессе, как гликолиз. Колебательные процессы играют важную роль в механизме биологических явлений (от колебаний численности популяций, колебаний интенсивности респирации фотосинтеза у растений, таких явных периодических процессов, как работа сердца, до колебаний скорости биосинтеза белка, сокращения мышц и все еще не расшифрованного феномена биологических часов). Глубокое внедрение математики характерно для исследований в этой области.

Книга представит интерес для широкого круга биологов, физиков, химиков, математиков, а также аспирантов и студентов соответствующих вузов.

2-10-2
503-67(II)

ПРЕДИСЛОВИЕ

Последние годы внимание исследователей все более привлекают колебательные процессы в химических и биохимических системах. Интерес к этим процессам в значительной мере обусловлен тем, что было обнаружено периодическое изменение скорости химических реакций в гомогенных системах. Периодические явления в гетерофазных системах типа известного уже много десятилетий феномена «колец Лизеганга» получили довольно полную интерпретацию в работах многих авторов (Ф. М. Шемякин, П. Ф. Михалев. Физико-химические периодические процессы. М.—Л., Изд-во АН СССР, 1938; Я. Б. Зельдович и др. Докл. АН СССР, 1961, 140, 1281; А. М. Жаботинский. См. настоящий сборник).

Причины и механизм возникновения периодических явлений в гомогенных химических системах во многом еще не выяснены.

Колебательные процессы в гомогенных системах привлекательны для исследователей яркостью впечатлений: трудно не заинтересоваться «самопроизвольным» регулярным изменением цвета раствора, периодически вспыхивающего малиновым «пламенем». Периодические (колебательные) процессы в таких системах могут иметь существеннейшее значение для развития общей теории химический кинетики и многих частных практических проблем.

Почти одновременно с новым подъемом в изучении химических колебательных процессов периодические явления были обнаружены и в биохимических системах (колебания концентрации восстановленных пиридиннуклеотидов, колебательная кинетика ряда стадий гликолиза и т. д.).

Число статей, посвященных ежегодно колебательным режимам химических и биохимических систем, увеличивается лавинообразно от одной-двух за несколько лет до десятков за один 1965 год. «Взрыву» предшествовал длительный латентный период в теоретических и экспериментальных исследованиях (см. в настоящем сборнике обзоры Е. Е. Селькова и А. М. Жаботинского).

Фундаментом работ по колебательным режимам в химических и биологических системах является теория нелинейных колебаний.

Важно подчеркнуть существенную роль отечественных ученых в развитии различных аспектов нелинейной теории.

После опубликования пионерской работы Ван-дер-Поля в разработке теории нелинейных колебаний надолго закрепилась ведущая роль школы Л. И. Мандельштама (А. А. Андронов, А. А. Витт, Е. А. Леонтович, С. Э. Хайкин). Прекрасный обзор важнейших результатов по теории динамических систем 2-го порядка можно найти в недавно вышедшей книге А. А. Андронова, Е. А. Леонтович, И. И. Гордона, А. Г. Майера «Качественная теория динамических систем 2-го порядка».

Следует отметить, что вообще подход к биологическим системам с точки зрения нелинейной теории чрезвычайно важен, поскольку отличительным свойством этих систем является существенная нелинейность, наиболее зримым образом проявляющаяся в колебательном характере процессов.

Значительный вклад внесли отечественные ученые и в исследование колебательных режимов в биологии и химии. Почти 50 лет назад академик П. П. Лазарев высказал предположение о том, что физиологические периодические процессы обусловлены биохимическими периодическими процессами. В 1941 г. Д. А. Франк-Каменецкий теоретически исследовал условия возникновения автоколебательных режимов в некоторых гомогенных химических реакциях.

Существенным стимулом исследования биохимических периодических процессов явились успехи в изучении «биологических часов». Теперь уже ясно, что «биологические часы» локализованы внутри клетки. Какая биохимическая периодическая система служит эталоном частоты в механизме отсчета времени, каков механизм деления частоты и т. п.— вот актуальные вопросы сегодняшнего дня.

Колебательные режимы могут иметь место в разнообразных процессах. Они особенно вероятны в сложных системах.

Накопление ряда важнейших экспериментальных данных, требующих теоретического осмысления, необходимость координации и объединения усилий работающих в этой области ученых явились причиной созыва Всесоюзного симпозиума по колебательным процессам в химических и биологических системах, состоявшегося в Пущино-на-Оке 21—26 марта 1966 г.

Основное место на симпозиуме занимали работы, посвященные математическому моделированию и анализу периодических режимов в химической кинетике и в биологических процессах. Оживленная дискуссия разгорелась по общим вопросам построения таких моделей.

В работах, связанных с экспериментальным исследованием химических и биологических систем, также затрагиваются вопросы математического моделирования колебательных процессов. «Колебательный образ мышления», ясное понимание

необходимости учета периодических режимов в исследуемых явлениях — важнейшие условия достижения положительных результатов в медицине и других областях науки и в ее практическом приложении. Эти вопросы заслуживают специального обсуждения. На симпозиуме они были освещены в нескольких докладах (В. К. Ткач, В. М. Митюшин и др.).

Исследование периодических режимов в химических и биохимических системах имеет большое практическое значение. Сейчас трудно сказать, найдут ли периодические химические реакции применение в хемотронике, но важность учета периодических режимов в химических реакторах очевидна (см. доклад Б. В. Вольтера и др.).

Следует отметить, что симпозиум работал в Институте биофизики АН СССР в Пущино-на-Оке и труды этого симпозиума — книга, созданная в новом научном центре АН СССР.

Редколлегия

КОЛЕБАНИЯ В БИОХИМИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

КОЛЕБАНИЯ В БИОХИМИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ, ГИПОТЕЗЫ, МОДЕЛИ

Е. Е. СЕЛЬКОВ

Институт биологической физики АН СССР, Пущино-на-Оке

Последнее время биохимические колебания привлекают особое внимание исследователей в связи с проблемой биологических часов [1, 35, 93, 96]. Оживленно обсуждаются возможные причины возникновения биологических ритмов. Мнение многих исследователей сходится на том, что задающим генератором биологических ритмов может быть какая-нибудь автоколебательная система биохимических реакций.

В этой статье сделан обзор работ, посвященных периодическим колебаниям в биохимических системах. В обзор включены также работы, авторы которых о колебаниях ничего не говорят, но приводимый ими экспериментальный материал свидетельствует о наличии таких колебаний.

Экспериментальные данные

Первые упоминания о периодической кинетике биохимических реакций появились полстолетия назад в работах биохимиков Амстердамского университета [34, 62, 63, 81, 82]. Де Йонг в 1915 г. сообщила о периодических изменениях активности панкреатической липазы [81]. Спустя два года де Йонг подтвердила это сообщение подробным исследованием [82]. Аналогичное явление обнаружили Гроль [62, 63] при гидролизе мочевины уреазой (рис. 1) и де Брюйн [34], описавший периодическое изменение активности птиалина. Обстоятельное обсуждение этих работ можно найти в статье Гроля [62]. Во всех работах период колебаний активности ферментов был очень большой — от нескольких часов [34] до многих суток [34, 62, 63, 81, 82]. Достоверность этих данных вызывает сомнения. Во-первых, как можно судить по описаниям опытов [34, 62, 63, 81, 82], при выдерживании препаратов в термостате в

течение многих суток не были приняты меры против заражения инкубационных смесей микроорганизмами. Во-вторых, авторы работали с плохо очищенными препаратами ферментов и изучали по существу сложные системы биохимических реакций. И все же необходимо отметить, что мысль о принципиальной возможности возникновения периодических колебаний в биохимических реакциях казалась названным авторам вполне естественной и — насколько можно судить по обсуждениям, содержащимся в их работах [34, 62, 63, 82],— подобная точка зрения разделялась современниками.

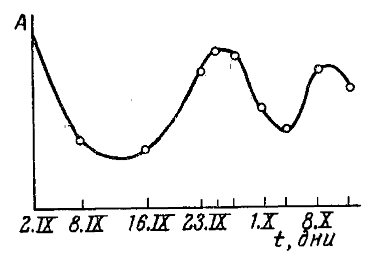


Рис. 1. Периодическое изменение во времени активности уреазы (*A*) при длительном выдерживании в термостате [62]

В 1916 г. Лазарев [7, 8], развивая ионную теорию нервного возбуждения, высказал предположение о важной общебиологической роли биохимических периодических процессов.

К сожалению, мысль о возможной периодичности биохимических процессов была вскоре забыта в биохимии на долгие годы, несмотря на то, что в химии, начиная с работы Моргана [89], открытия реакций с периодической кинетикой следовали одно за другим (см. обзоры [3, 4, 16, 26]), чему в немалой степени способствовали теоретические исследования Лотка [85—87], Вольтерра́ [100, 101] и Франк-Каменецкого [12]. В биохимии же на несколько десятилетий укоренилась концепция квазистационарного течения биохимических процессов in vivo. На основе этой концепции была развита формальная ферментативная кинетика, основным содержанием которой стали математическое описание и изучение ферментативных реакций в стационарном состоянии.

Господство концепции квазистационарности первоначально определялось, с одной стороны, отсутствием достаточно быстрых методов регистрации скоростей реакций, а с другой — отсутствием вычислительной техники, которой был бы под силу громадный объем операций, связанных с численным решением нелинейных дифференциальных уравнений высокого порядка, описывающих поведение систем ферментативных реакций в нестационарном состоянии. Несомненно, концепция стационарного состояния явилась мощным орудием в руках биохимиков, позволившим вскрыть многие фундаментальные закономерности ферментативного катализа.

Почти всякое формально кинетическое исследование начиналось с традиционной процедуры — обращения в нуль скоростей изменения концентраций, и это привело в конечном счете к тому, что опе-

ратор дифференцирования по времени d/dt постепенно утратил свой истинный смысл и перестал быть необходимым для описания и исследования систем ферментативных реакций.

К началу 50-х годов и в последующие годы были разработаны методы, позволяющие следить за быстрой кинетикой, и получили широкое распространение сначала аналоговые, а затем и цифровые электронные вычислительные машины. В этих условиях доминирующее положение теории стационарного состояния уже не соответствовало духу времени и поддерживалось в основном силой укоренившейся привычки исследователей трактовать разнообразнейшие биохимические явления в терминах теории стационарности.

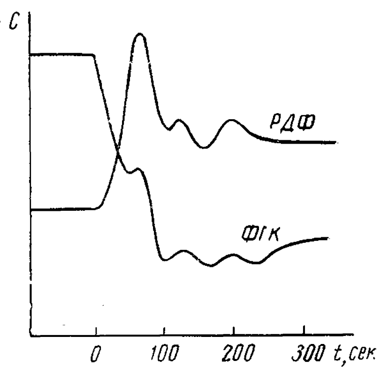


Рис. 2. Изменение концентрации метаболитов цикла Кальвина при резком уменьшении концентрации углекислоты с 1 до 0,003% [103]

РДФ — рибулезодифосфат; *ФГК* — фосфоглицериновая кислота

Время отсчитывается с момента прекращения подачи CO_2

К 50-м годам начали накапливаться объективные экспериментальные данные о том, что некоторые биохимические процессы могут протекать с периодически меняющейся интенсивностью.

По-видимому, первым исследователем, которому удалось достоверно зарегистрировать биохимические колебания, был Ауфдемгартен. В его работе [25] (1939 г.) приводились осциллограммы, на которых видны отчетливо выраженные периодические (с периодом около минуты) затухающие колебания скорости газообмена в процессе фотосинтеза. Эти результаты были подтверждены в 1942 г. Нильсоном [98] и в 1949 г. Ван дер Вееном [99]. Колебания концентраций различных метаболитов фотосинтетического цикла были обнаружены в 1955 г. Вильсоном и Кальвином [103, 5, 6] (рис. 2). Периодические изменения концентрации восстановленного пиридиннуклеотида (НАД-H_2) были зарегистрированы Дюйзензом и Амезом [51] при спектрофотометрическом изучении взвеси дрожжевых клеток. Однако авторы, по-видимому, не придали этому явлению особого значения, что очень характерно. Как теперь стало ясно, многие биохимики считали артефактом колебательную кинетику исследуемых биохимических систем. Это в особенности относится к работам, в которых измерения концентраций реагентов производились по точкам. В таких случаях периодические колебания концентрации очень легко было истолковать как случайные, обусловленные погрешностью применяемых методов. Но даже при непрерывной регистрации, когда изменения концентрации имели явно периодический характер, исследователи в большинстве слу-

чаев склонны были приписывать эти колебания несовершенству регистрирующей и записывающей аппаратуры.

В 1957 г. Шноль, изучая АТФазную активность препаратов актомиозина [17], обнаружил феномен спонтанного синхронного перехода молекул актомиозина из одного состояния в другое [18]. Как показали его исследования, во время этих переходов сильно меняется адсорбционная способность белка, концентрация сульф-

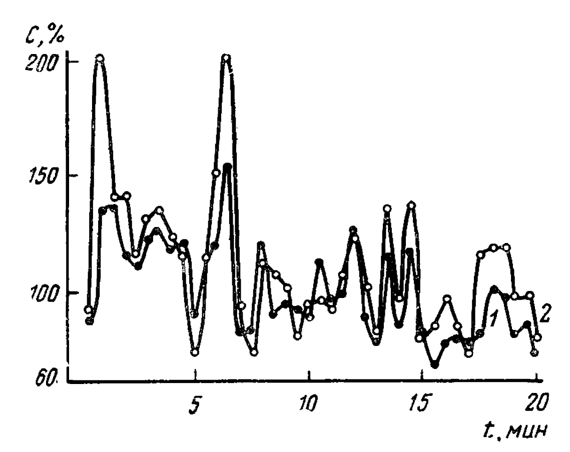


Рис. 3. Колебания АТФазной активности в растворе актомиозина [23]

1 — содержание неорганического фосфата после 6 мин. инкубации с АТФ; 2 — после 12 мин. инкубации. По оси абсцисс — порядковый номер пробы, соответствующий временному интервалу; по оси ординат — концентрация отщепленного неорганического фосфата в процентах к среднему арифметическому

гидрильных групп и АТФазная активность (рис. 3) [18—24], что свидетельствует о глубоких конформационных изменениях, претерпеваемых молекулами актомиозина в растворе во время спонтанных колебаний молекул.

В работах Хольцера, опубликованных в 1959 и 1962 г. [74, 13], представлены экспериментальные данные, из которых видно, что в гликолизе при резком изменении стационарного состояния могут возникать постепенно затухающие периодические колебания концентраций гликолитических метаболитов.

В начале 1964 г. из лаборатории Чанса (США) вышло одновременно несколько работ [37, 56, 39, 38], в которых периодическим колебаниям в гликолизе уделено особое внимание. Эти работы послужили началом целой серии других работ — главным образом Чанса и сотрудников [30—33, 40—43, 52, 53, 67], а также Хоммеза [75—79], Хесса [68, 69] и других [44, 91], посвященных изучению различных аспектов колебательной кинетики в гликолизе

(рис. 4). Показано [56, 39, 53], что наиболее вероятным источником периодических колебаний в гликолизе является реакция, катализируемая фосфофруктокиназой (К. Ф. 2.7.1.11) [1], причем значения концентрации субстрата (фруктозо-6-фосфат) и продукта (фруктозо-1,6-дифосфат) в этой реакции изменяются в противофазе [31].

Было изучено влияние разных ингибиторов, специфически действующих на различные ступени гликолиза [30, 42, 77, 44]. Бетц и Чанс на основании такого рода исследований [30] пришли к выводу, что помимо фосфофруктокиназной реакции в поддержании колебаний участвуют две метаболические обратные связи, замыкающиеся через АТФ и восстановленный пиридиннуклеотид (НАД-H_2).

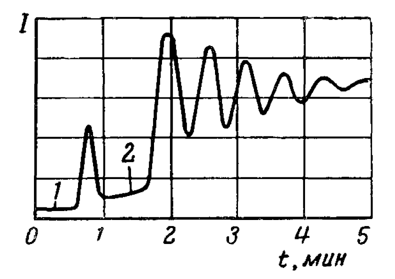


Рис. 4. Колебания концентрации НАД-H_2 в суспензии дрожжевых клеток S. carlsbergensis при переходе от аэробного дыхания к анаэробному [31]

1 — добавка 20 *ммоль* глюкозы; *2* — прекращение аэрации суспензии. По оси ординат — интенсивность флуоресценции (*I*) НАД-H_2

По данным Бетца и Чанса [30], Хоммеза [77] и Френкеля [53], частота колебаний очень сильно зависит от температуры: например [30], при изменении температуры от 15,5 до 40° С частота колебаний увеличивается более чем в 9 раз — от 0,5 до 4,6 колебаний в минуту. Интересно отметить, что в различных культурах дрожжей при равных условиях период колебаний имеет один и тот же порядок. Так, в 32 различных культурах дрожжей период колебаний варьирует от 23 до 77 сек. [79].

Первоначально периодические колебания гликолитических интермедиатов были обнаружены в дрожжевых клетках — в суспензиях интактных клеток [51, 37, 32, 75—79] и в клеточных экстрактах [30—32, 39—43, 67]. В 1965 г. Чанс и другие [43] обнаружили подобные колебания восстановленного пиридиннуклеотида в мышце перфузируемого сердца, причем колебания НАД-H_2 оказались связанными с напряжением тканевого кислорода, а также частотой и силой сердечных сокращений. Несколько позднее Френкель показал [52, 53], что затухающие периодические колебания могут возникать также в гликолитической системе экстракта сердечной мышцы.

Бетц и Чанс [32] сделали попытку получить колебания на реконструированной гликолитической системе. Однако, по выражению Чанса, успех был ограниченным: удалось зарегистрировать

[1] «К. Ф.» — каталог ферментов по классификации, принятой в 1961 г. на V Международном биохимическом конгрессе; 2.7.1.11 — номер соответствующего фермента в каталоге.

лишь несколько колебаний малой амплитуды. Это заставило авторов предположить, что в реконструированной системе отсутствуют существенные для колебаний компоненты.

1965 г. принес много различных работ, посвященных периодическим колебаниям в биохимических системах. Наряду с работами, в которых продолжалось изучение гликолитических колебаний [30—33, 42—44, 52, 53, 68, 69, 75—79, 91], появились работы [28, 29, 95, 104] с данными о колебаниях в других системах.

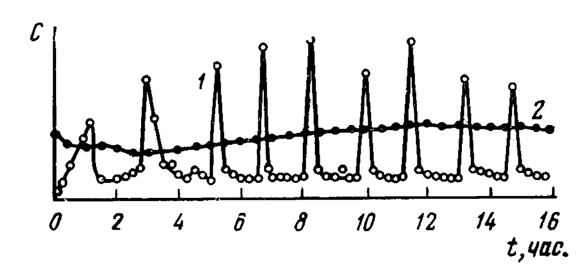


Рис. 5. Изменение концентрации пирувата (*1*) и концентрации бактериальных клеток (*2*) в условиях неограниченного роста культуры E. coli B. на искусственной среде, содержащей лактат натрия [95]

В начале 1965 г. немецкие исследователи Бернхард, Пантен и Хольцер [28] описали очень медленные, с периодом в несколько часов, затухающие колебания скорости синтеза дрожжевой глутаматдегидрогеназы (К. Ф. 4.2.1.2). Затем последовало краткое сообщение чешских биохимиков Сикиты и Слесака [95]. Они наблюдали периодические изменения концентрации пирувата, образующегося во время логарифмической фазы роста несинхронной культуры Escherichia coli B. Как видно из приводимого графика, взятого из их работы (рис. 5), колебания имеют ярко выраженный нелинейный (импульсный) характер. Период колебаний — около 1,5 часа.

Японские исследователи Ямазаки, Йокота и Накаджима [104] описали периодическую кинетику реакции, катализируемой пероксидазой (К. Ф. 1.11.1.1). В ходе этой реакции наблюдались затухающие колебания концентраций реагентов (рис. 6). Авторы работы [104] полагают, что эти колебания могут стать незатухающими, если обеспечить протекание реакции в условиях открытой системы.

Баннистер [29] предпринял специальное изучение периодических колебаний в процессе фотосинтеза, использовав в качестве объекта Chlorella pirenoidosa. Резкими изменениями силы света ему удалось вызвать демпфированные периодические колебания скорости выделения кислорода. Наблюдавшийся период колебаний варьировал в зависимости от условий в пределах от 4 до 60 сек.

Во всех цитированных работах [5, 6, 13, 17—25, 28—33, 37—44, 51—53, 56, 67—69, 71, 75—79, 91, 95, 98, 99, 103, 104] биохимиче-

ские периодические колебания были в большей или меньшей мере затухающими. Такие колебания обычно возникали при резком изменении стационарного состояния исследуемых систем, т. е. в ответ на внешний толчок. Поэтому на основании имевшихся к концу 1965 г. экспериментальных данных [5, 6, 13, 17—25, 28—33, 37—44, 51—53, 56, 67—69, 71, 75—79, 91, 95, 98, 99, 103, 104] можно было лишь предполагать наличие автоколебательных биохимических систем. Однако в начале 1966 г. это предположение было блестяще подтверждено экспериментальными работами Пая и Чанса [91], Хесса и других [70, 71]. Несколько изменив применявшийся ранее метод выделения гликолитической фракции экстракта дрожжей S. carlsbergensis и применив в качестве субстрата трегалозу

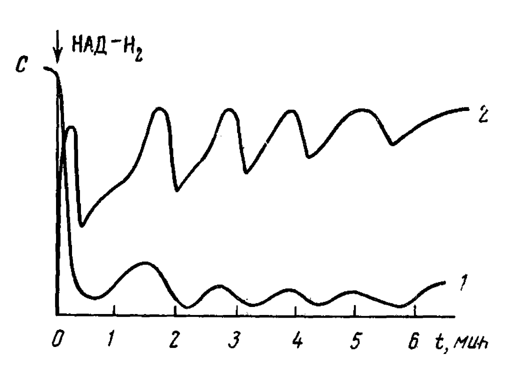


Рис. 6. Колебания концентрации кислорода (*1*) и концентрации соединения III (*2*) в реакции, катализируемой пероксидазой [104]

Время отсчитывается с момента добавления НАД-H_2 к реакционной среде

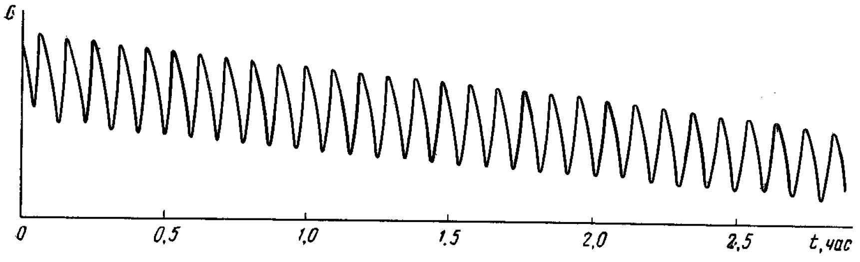


Рис. 7. Колебания концентрации НАД-H_2 в экстракте дрожжей [70]

вместо глюкозы, авторы [70, 71, 91] получили устойчивые с периодом в несколько минут автоколебания концентрации восстановленного пиридиннуклеотида.

При одних условиях [70, 71] колебания имели почти синусоидальную форму (рис. 7), при других [91] — становились сильно нелинейными и имели явно выраженный двухчастотный характер [1]

[1] На этом основании исследователи делают вывод о существовании в гликолизе двух связанных автоколебательных систем [91]. Однако двухчастотные колебания могут возникать и в одной автоколебательной системе.

(рис. 8). Таким образом, биохимические колебания в настоящее время — твердо установленный экспериментальный факт.

В заключение отметим, что механические автоколебания миофибрилл глицеринизированных мышц [57, 80, 84, 88, 94], открытые

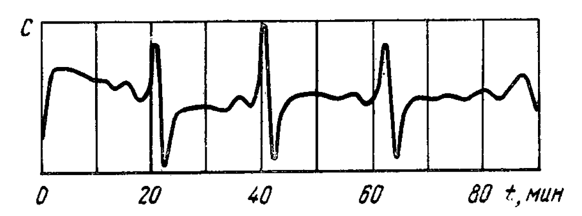


Рис. 8. Колебания концентрации НАД-H_2 в экстракте дрожжей [91]

в 1956 г. Гудалом [57], и периодические затухающие колебания объема митохондрий [27, 36], возможно, являются следствием биохимических автоколебаний.

Модели биохимических автоколебательных систем

Для теоретического обоснования возможности возникновения автоколебаний в биохимических системах были предложены различные модели.

Большую известность получила модель Христиансена [45—50], постулировавшая циклическое превращение фермента из одной формы в другую («треугольная реакция»). Согласно этой модели, три субстрата в реакции — A_1, A_2 и A_3 при участии трех форм фермента — X_1, X_2 и X_3 превращаются в три продукта — B_1, B_2 и B_3:

$$\left.\begin{aligned} A_1 + X_1 &\rightleftarrows X_2 + B_2 \\ A_2 + X_2 &\rightleftarrows X_3 + B_3 \\ A_3 + X_3 &\rightleftarrows X_1 + B_1 \end{aligned}\right\}, \qquad (1)$$

причем

$$[X_1] + [X_2] + [X_3] = [E],$$

где $[E]$ — полная концентрация фермента. Если принять, как это делает Христиансен, что все A и B постоянны, то в этом случае схема (1) описывает кольцо из трех мономолекулярных реакций. Как было показано [65], при положительных константах скоростей в подобной системе периодические колебания возникнуть не могут. Таким образом, вывод Христиансена о возможности возникновения автоколебаний в модели (1) ошибочен. Несмотря на это, работы Христиансена [45—50] сыграли очень большую роль в исследова-

нии периодических явлений в биохимии. Его убедительные аргументы в пользу существования автоколебательных биохимических систем, несомненно, стимулировали поиски таких систем.

Многие модели биохимических автоколебательных систем основаны на автокаталитических реакциях. Например, модель Чернавской и Чернавского [14, 15] построена, исходя из предположения об автокаталитическом синтезе триозы в фотосинтетическом цикле Кальвина [5, 6, 103]. В обозначениях авторов работ [14, 15] в цикле Кальвина имеют место следующие зависимости:

$$\left.\begin{aligned} \frac{dC_3}{dt} &= C_3^2 - \frac{\alpha_2}{\alpha_1} C_3C_6 + \frac{\alpha_0}{\alpha_1} \\ \frac{dC_6}{dt} &= \frac{\beta_1}{\alpha_1}\left(C_3^2 - \frac{\beta_2}{\beta_1} C_6^2 - \frac{\beta_2}{\beta_1} C_3C_6\right) \end{aligned}\right\}, \qquad (2)$$

где C_3 и C_6 — концентрации триозы и гексозы; t — время, остальные величины — постоянные. Система (2) имеет предельный цикл. Как видно из системы (2), модель основана на автокаталитической реакции второго порядка. Несмотря на то, что модель (2) не согласуется с современными представлениями о кинетике реакций цикла Кальвина (в этом цикле размножения молекул не происходит), необходимо отметить, что она была первой автоколебательной моделью биохимической системы.

Гольдэкр [55] считает, что все биологические периодические процессы, включая и биохимические, могут быть интерпретированы в терминах известной системы уравнений Лотка — Вольтерра́ [86, 87, 100]. Эта система является математической моделью двух последовательных автокаталитических превращений.

Широко известная модель Спанглера и Снелла [97] основана на перекрестном угнетении двух ферментов продуктами катализируемых ими реакций. Эта система эквивалентна системе двух последовательных автокаталитических реакций и потому является кинетической реконструкцией упомянутой модели Лотка — Вольтерра́ [86, 87, 100]. Большим недостатком модели является ее очевидная искусственность: перекрестное угнетение и специальные требования, налагаемые на стехиометрию реакций для удовлетворения условий самовозбуждения, крайне ограничивают возможную область применения этой модели.

Модель Хаугаарда [64] должна объяснить ритмическую активность миокарда. Смысл рассуждений автора [64] в следующем: 1) во время систолы АТФ расщепляется и образуется АДФ; 2) часть АДФ под действием аденилаткиназы (К. Ф. 2.7.4.3) превращается в АМФ; 3) во время диастолы АМФ активирует фосфорилазу b, что приводит к усилению превращения гликогена в молочную кислоту и увеличению образования макроэргического фосфата, т. е., увеличению синтеза АТФ из АДФ; 4) концентрация АМФ, а следовательно, и активность фосфорилазы b падают, и концентрация

АТФ восстанавливается до исходного уровня — один цикл сокращения и расслабления закончен. За ним все повторяется в прежнем порядке.

Как видим, эта кинетическая модель также использует автокатализ: больше АТФ → больше АДФ → больше АМФ → больше активность фосфорилазы b → больше молочной кислоты → больше АТФ. Анализ условий возникновения автоколебаний в этой системе не сделан, поэтому вопрос о применимости предложенной модели к ритмике миокарда остался открытым.

Для выяснения причин возникновения периодических колебаний в гликолитической системе Хиггинс [72, 73] предложил модель, основанную на автокаталитическом превращении фруктозо-6-фосфата в фруктозо-1,6-дифосфат. Эта модель является усложненной моделью Лотка [85] с одним автокатализом. Автор не сделал анализа условий возникновения автоколебаний в предложенной модели и ограничился результатами решения системы дифференциальных уравнений на аналоговой вычислительной машине при нескольких произвольных наборах значений констант скоростей. Модель Хиггинса далека от свойств моделируемой фосфофруктокиназной (ФФК) реакции. Согласно современным данным, продуктная активация в ФФК-реакции имеет место лишь при низкой концентрации фруктозо-1,6-дифосфата и при отсутствии в среде аденозинмонофосфата. Эти условия не реализуются в тех клеточных экстрактах, в которых наблюдались колебания гликолитических интермедиатов. Автоколебания в модели Хиггинса существуют в том случае, когда сток фруктозо-1,6-дифосфата имеет активность меньшую, чем активность ФФК-реакции.

Хиггинс попытался также сформулировать некую универсальную модель автоколебательной химической системы. Эта модель, названная автором «общим механизмом колебаний», сводилась к перечню требований, которым должна удовлетворять любая автоколебательная система: 1) одно из химических веществ должно активировать свою собственную продукцию; 2) другое вещество должно тормозить свою собственную продукцию; 3) необходимо существование перекрестной связи. Если увеличение B активирует образование A, то увеличение A должно тормозить образование B, или наоборот. Однако ни одно из этих требований, взятое в отдельности от других, не является необходимым для возникновения автоколебаний. Колебания могут возникать, например, в системах, содержащих только продуктное угнетение [10, 58—61]. С другой стороны, модели, удовлетворяющие всем трем пунктам Хиггинса, могут не быть автоколебательными — например модель Лотка [85].

Моно и Жакоб [9] сообщили, что в одной из схем регуляции синтеза ферментов, в котором имеется автокатализ (рис. 9), аналитически установлена возможность возникновения автоколебаний. В отличие от классической модели Лотка [85] этой схеме присущ

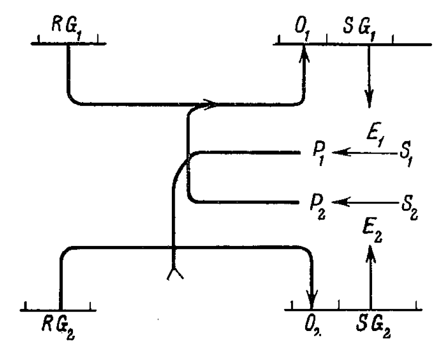


Рис. 9. Одна из схем Жакоба и Моно [9], в которой возможно возникновение автоколебаний

S_1, P_1 и S_2, P_2 → субстраты и продукты реакций, катализируемых ферментами E_1 и E_2.
Синтез ферментов E_1 и E_2 контролируется структурными генами SG_1 и SG_2, RG_1 и RG_2 → гены-регуляторы, блокирующие структурные гены, действуя на операторы O_1 и O_2. Продукт P_2 является индуктором синтеза фермента E_1, а продукт P_1 — корепрессором синтеза фермента E_2

автоколебательный режим, что обусловлено, по-видимому, большим числом промежуточных стадий. Исследование этой и других схем Жакоба и Моно на аналоговой машине провел Хайнметс [66].

Широко распространенное представление, согласно которому колебательная неустойчивость присуща лишь автокаталитическим реакциям, вероятно, ошибочно.

В литературе неоднократно высказывались предположения о возможности возникновения автоколебаний в системах реакций с продуктным угнетением или репрессией [2, 54, 90, 102]. Однако математическое обоснование такой возможности впервые предпринял Гудвин [58—60, 61].

Анализируя механизм репрессии синтеза ферментов [58, 59], Гудвин предложил автоколебательную математическую модель, сводящуюся в его обозначениях к следующей системе уравнений:

$$\left.\begin{aligned} \frac{dX}{dt} &= \frac{a}{A+kY} - b \\ \frac{dY}{dt} &= \alpha X - \beta \end{aligned}\right\}. \qquad (3)$$

Согласно этой модели mРНК (X) и синтезированный белок (Y) должны распадаться в реакциях нулевого порядка — члены ($-b$) и ($-\beta$), т. е. рибосомы должны быть всегда насыщены избытком mРНК, а протеазы, расщепляющие белок,— избытком синтезированного белка. Это ничем не оправданные ограничения. Если еще можно допустить с оговорками, что рибосомы могут быть насыщены mРНК, то уж никак нельзя согласиться с возможностью насыщения протеаз синтезированным белком. Скорее всего, распад белка должен идти в соответствии с кинетикой реакций первого порядка. Но в этом случае модель Гудвина перестает быть автоколебательной. Вместе с тем необходимо отметить, что Гудвин, пытаясь выяснить природу биохимических колебаний, отказался от классических моделей, использующих автокатализ, и перешел к анализу

универсального биохимического механизма — продуктной репрессии синтеза ферментов.

В последних работах [60, 61] Гудвин уточнил свою модель [58, 59], введя в нее еще одну переменную — концентрацию конечного продукта. В новой модели информационная mРНК (X) контролирует синтез фермента (Y), конечный продукт которого (Z) является репрессором синтеза mРНК (X). Эти взаимоотношения описаны системой

$$\left.\begin{aligned} \frac{\mathrm{d}X}{\mathrm{d}t} &= \frac{\lambda T}{\mu + KZ^n} - \nu X \\ \frac{\mathrm{d}Y}{\mathrm{d}t} &= \alpha X - \beta Y \\ \frac{\mathrm{d}Z}{\mathrm{d}t} &= \rho Y - \gamma Z - \sigma \end{aligned}\right\}, \qquad (4)$$

в которой T — концентрация гена, контролирующего синтез данного фермента Y; все греческие буквы, а также K и n — константы; σ — скорость утилизации конечного продукта. Здесь, как и в модели (3) [58, 59], используется реакция нулевого порядка, что при определенных соотношениях констант должно приводить к отрицательным концентрациям.

Кюмпель, Мастез и Парди [83] дали иную математическую интерпретацию взаимоотношений переменных в процессе продуктной репрессии. Исходя из очень простых предположений, авторы получили следующую систему дифференциальных уравнений, которая в обозначениях Гудвина имеет вид

$$\left.\begin{aligned} \frac{\mathrm{d}V}{\mathrm{d}t} &= kV \\ \frac{\mathrm{d}Y}{\mathrm{d}t} &= \alpha T(t) \frac{V}{Z} \\ \frac{\mathrm{d}Z}{\mathrm{d}t} &= \beta Y - \gamma V \end{aligned}\right\}. \qquad (5)$$

В этой системе V — объем биомассы; Z — концентрация конечного продукта, репрессирующего синтез фермента, концентрация которого обозначена через Y; $T(t)$ — концентрация специфического гена.

Величина $T(t)$ должна скачком удваиваться в конце каждого цикла клеточного деления. Но в работе [83] не указывается, в какие моменты времени и по какой причине должно происходить удвоение $T(t)$.

Авторы ошибочно считают предложенную ими неавтономную модель автоколебательной. «Автоколебания», полученные при решении системы (5) на машине, являются результатом периодического удвоения коэффициента $T(t)$, причем период удвоения, по-видимому, был задан произвольно.

В работе Селькова [10] исследована возможность возникновения автоколебаний в системах реакций с аллостерическим продуктным угнетением при различных кинетических схемах ключевой реакции и реакции, потребляющей конечный продукт. Показано, что системы рассмотренного типа имеют в пространстве своих параметров обширные области существования автоколебаний. Условия самовозбуждения выполняются тем легче, чем больше медленных звеньев находится между ключевой реакцией и реакцией, потребляющей конечный продукт. Показано также, что субстратное угнетение ключевой реакции и реакции, потребляющей продукт, очень сильно увеличивает склонность подобных систем к самовозбуждению.

В другой работе Селькова [11] описана кинетическая модель незамкнутой мономолекулярной ферментативной реакции, фермент которой угнетается одновременно субстратом и продуктом. Если угнетение продуктом неконкурентно и общая концентрация фермента много меньше концентраций субстрата и продукта, то такая реакция может быть представлена математической моделью

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \nu_0 - \xi x - \frac{x}{(1+y)(1+x+\alpha x^2)}, \\ \frac{dy}{dt} &= \mu\left[\frac{x}{(1+y)(1+x+\alpha x^2)} - \frac{\beta y}{\gamma + y}\right], \end{aligned} \qquad (6)$$

где x и y — безразмерные концентрации субстрата и продукта; t — время; $\alpha, \beta, \gamma, \mu, \nu_0, \xi$ — параметры. Система (6) имеет предельный цикл, размер которого в большой мере зависит от глубины субстратного угнетения, определяемого параметром α. Условия возникновения автоколебаний в модели удовлетворяются тем легче, чем больше α и чем больше величина сродства субстрата к ферменту по отношению к величине сродства продукта к ферменту.

Обе модели исследованы только по первому приближению, что является существенным недостатком работ [10, 11].

Учитывая большую распространенность реакций и систем реакций с продуктным угнетением [11, 54, 102] и распространенность субстратного угнетения [11], можно надеяться, что модели типа, описанного в работах [10, 11], будут иметь широкую область применения.

Заключение

Известные в настоящее время экспериментальные данные и модели свидетельствуют о широкой распространенности биохимических автоколебательных систем. Можно ожидать, что накопление новых экспериментальных данных, относящихся к таким системам, будет происходить далее лавинообразно. И действительно, последние два года свидетельствуют о начале такого процесса.

Необходимо отметить, что, к сожалению, до сих пор экспериментальные исследования и моделирование, как это видно из нашего

обзора, развиваются почти независимо друг от друга. Пока неизвестно ни одной кинетической или математической модели, в которой были бы использованы численные значения параметров, взятые из экспериментов, и точность моделирования была бы проверена путем сопоставления модели с конкретным моделируемым объектом.

Наши знания о биохимических автоколебательных системах пока еще слишком невелики для того, чтобы мы смогли ответить на основной вопрос, естественно возникающий при столкновении с такими системами: «Каков биологический смысл биохимических автоколебаний?».

ЛИТЕРАТУРА

1. Сб. «Биологические часы». Изд-во «Мир», 1964.
2. *Гастингс Дж.* Сб. «Биологические часы». Изд-во «Мир», 1964, 220.
3. *Жаботинский А. М.* Исследование автоколебательных химических реакций в гомогенной жидкой среде. Канд. дисс. М., 1965.
4. *Жаботинский А. М.* Настоящий сборник, стр. 149.
5. *Кальвин М.* Сб. «Современные проблемы биохимии». ИЛ, 1957, стр. 446.
6. *Кальвин М.* Сб. «Современные проблемы биофизики», ИЛ, 1961, стр. 191.
7. *Лазарев П. П.* Исследования по ионной теории возбуждения. М., 1916, стр. 156.
8. *Лазарев П. П.* Нервное возбуждение. М., 1923, стр. 122.
9. *Моно Ж., Жакоб Ф.* В сб. «Регуляторные механизмы клетки», изд-во «Мир», 1964, 477.
10. *Сельков Е. Е.* Настоящий сборник, стр. 81.
11. *Сельков Е. Е.* Настоящий сборник, стр. 93.
12. *Франк-Каменецкий Д. А.* Успехи химии, 1941, **10**, 373.
13. *Хольцер Х.* Сб. «Регуляция клеточного обмена». ИЛ, 1962, стр. 324.
14. *Чернавская Н. М., Чернавский Д. С.* Биофизика, 1958, **3**, 521.
15. *Чернавская Н. М., Чернавский Д. С.* Успехи физ. наук, 1960, 72, 627.
16. *Шемякин Ф. М., Михалев П. Ф.* Физико-химические периодические процессы. М.—Л., Изд-во АН СССР, 1938.
17. *Шноль С. Э., Кондрашова М. Н., Шольц Х. Ф.* Вопр. мед. химии, 1957, 3, 54.
18. *Шноль С. Э.* Вопр. мед. химии, 1958, 4, 443.
19. *Шноль С. Э., Шольц Х. Ф., Руднева О. А.* Вопр. мед. химии, 1959, 5, 259.
20. *Шноль С. Э.* и др. Биофизика, 1961, 4, 165.
21. *Шноль С. Э., Смирнова Н. А.* Биофизика, 1964, 9, 532.
22. *Шноль С. Э., Смирнова Н. А., Леонова В. Н.* В сб. «I Всесоюзный биохимический съезд, 1964». Тезисы докладов, вып. 2. М.—Л., изд-во «Наука», 1964, стр. 117.
23. *Шноль С. Э.* Сб. «Молекулярная биофизика». Изд-во «Наука», 1965, стр. 56.
24. *Шноль С. Э.* Настоящий сборник, стр. 22.
25. *Aufdemgartem H.* Planta, 1939, 29, 643.
26. *Bak A.* Contribution to the theory of chemical kinetics. N. Y., 1963.
27. *Bartey W., Enser M. B.* Biochem. J., 1964, 93, 322.
28. *Bernhardt W., Panten K., Holzer H.* Biochim. et biophys. acta, 1965, 99, 531.
29. *Bannister T. T.* Biochim. et biophys. acta, 1965, **109**, 97.
30. *Betz A., Chance B.* Arch. Biochem. and Biophys., 1965, **109**, 579.
31. *Betz A., Chance B.* Arch. Biochem. and Biophys., 1965, **109**, 585.

32. *Betz A.*, *Chance B.* Die Naturwissenschaften, 1965, 52, 346.
33. *Betz A.*, *Moore C.* IEG1, 1966, S. M., № 565.
34. *De Bruyne F.* Arch. Néerl. physiol., 1918, 2, 358.
35. *Bünning E.* Die physiologische Uhr. Berlin — Göttingen — Heidelberg, 1963.
36. *Carufoli E.*, *Gamble R. L.*, *Lehninger A. L.* Biochem. and Biophys. Res. Communs, 1965, **21**, 488.
37. *Chance B.*, *Estabrook R. W.*, *Ghosh A.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1964, **51**, 1244.
38. *Chance B.*, *Ghosh A.*, *Higgins J. J.*, *Maitra P. K.* Ann. N. Y. Acad. Sci., 1964, **115**, 1010.
39. *Chance B.*, *Hess B.*, *Betz A.* Biochem. and Biophys. Res. Communs, 1964, **16**, 182.
40. *Chance B.*, *Schoener B.*, *Elsaesser S.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1964, **52**, 337.
41. *Chance B.*, *Schoener B.* Biochem. and Biophys. Res. Communs, 1964, **17**, 416.
42. *Chance B.*, *Schoener B.*, *Elsaesser S.* J. Biol. Chem., 1965, **240**, 3170.
43. *Chance B.*, *Williamson J. R.*, *Jamieson D.*, *Schoener B.* Biochem. Z., 1965, **341**, 357.
44. *Cheung W. Y.* Biochim. et biophys. acta, 1966, **115**, 235.
45. *Christiansen J. A.* Acta chem. scand., 1957, **11**, 1436.
46. *Christiansen J. A.* Om kemiske Reaktioner og deres. Hastigheder. Kbenhavn, 1958.
47. *Christiansen J. A.* Acta chem. scand., 1958, **12**, 352.
48. *Christiansen J. A.* Z. Elektrochem., 1958, **62**, 225.
49. *Christiansen J. A.* Acta chem. scand., 1960, **14**, 107.
50. *Christiansen J. A.* Advances Enzymol., 1961, **23**, 83.
51. *Duysens L. N. M.*, *Amesz J.* Biochim. et biophys. acta, 1957, 24, 19.
52. *Frenkel R.*, *Garfinkel D.* Federat. Proc., 1965, **24**, pt 1, 537.
53. *Frenkel R.* Biochem. and Biophys. Res. Communs, 1965, **21**, 497.
54. *Frieden E.*, *Walter Ch.* Nature, 1963, **198**, 824.
55. *Goldacre R.* Cibernetica, 1960, N 2.
56. *Ghosh A.*, *Chance B.* Biochem. and Biophys. Res. Communs, 1964, **16**, 174.
57. *Goodall M. C.* Nature, 1956, **177**, 1239.
58. *Goodvin B. C.* Temporal organization in cells. London, 1963.
59. *Goodvin B. C.* In: «Symp. Soc. Exp. Biol.», 1964, **18**, 301.
60. *Goodvin B. C.* Adv. Enzym. Reg., 1965, **3**, 425.
61. *Goodvin B. C.* Nature, 1966, **209**, 479.
62. *Groll T. J.* Kolloid. Z., 1917, **21**, 138.
63. *Groll T. J.* Arch. néerl. physiol., 1918, **1**, 403.
64. *Haugaard N.* Nature, 1963, **197**, 1072.
65. *Hearon J. Z.* Bull. Math. Biophys., 1953, **15**, 121.
66. *Heinmets F.* In: «Electron aspects biochemistry». N. Y.— London, 1964, p. 415.
67. *Hess B.*, *Chance B.*, *Betz A.* Ber. Bunsenges. Phys. Chem., 1964, **68**, 768.
68. *Hess B.*, *Brand K.*, *Cassuto Y.* Federat. Proc., 1965, **24**, pt **1**, 537.
69. *Hess B.*, *Brand K.* Abstr. of Papers presented at the 150th Meeting Amer. Chem. Soc., 1965.
70. *Hess B.*, *Brand K.*, *Gey G.* Third Meeting FEBS, F 108. Warschawa, April 1966.
71. *Hess B.*, *Brand K.*, *Pye K.* Biochem. and Biophys. Res. Communs, 1966, **23**, 102.
72. *Higgins J. J.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1964, **51**, 989.
73. *Higgins J. J.* In: «Computers in Biomedical Research», **2**, N. Y.— London, 1965, 101.
74. *Holzer H.*, *Freytag-Hilf R.* Z. physiol. Chem., 1959, **316**, 7.

75. *Hommes F. A., Schuurmans-Stekhoven F. M. A. H.* Biochim. et biophys. acta, 1964, 86, 427.
76. *Hommes F. A.* Arch. Biochem. and Biophys., 1964, 108, 36.
77. *Hommes F. A.* Arch. Biochem. and Biophys., 1964, **108**, 500.
78. *Hommes F. A.* Arch. Biochem. and Biophys., 1965, **109**, 168.
79. *Hommes F. A.* Compar. Biochem. Physiol., 1965, **14**, 231.
80. *Jewell B. R., Pringle J. W. S., Rüegg J. C.* J. Physiol., 1964, **173**, 6.
81. *De Jonge A. J.* Nederl. tijdschr. geneeskunde, 1915, 1, 1610, 1742.
82. *De Jonge A. J.* Arch. néerl. physiol., 1917, 1, 182.
83. *Kuempel P. L., Masters M., Pardee A. B.* Biochem. and Biophys. Res. Communs, 1965, **18**, 858.
84. *Lorand L., Moos C.* Nature, 1956, **177**, 1239.
85. *Lotka A. J.* J. Phys. Chem., 1910, **14**, 271.
86. *Lotka A. J.* J. Amer. Chem. Soc., 1920, **42**, 1595.
87. *Lotka A. J.* Elements of mathematical biology. N. Y., 1965.
88. *Machin K. E., Pringle J. W. S.* Proc. Roy. Soc., B, 1960, **151**, 204.
89. *Morgan J. S.* J. Chem. Soc., 1916, 109, 274.
90. *Pittendrigh C. S.* In: «Harvey Lectures». N. Y., 1961, 93.
91. *Pye E. K., Eddy A. A.* Federat. Proc., 1965, 24, pt 1, 537.
92. *Pye K., Chance B.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1966, 55, 888.
93. Rhythmic functions in living system.— Ann. N. Y. Acad. Sci., 1962, 98, 753.
94. *Rüegg J., Tregär R. T.* Helv. physiol. et pharmacol. acta, 1965, **23**, 107.
95. *Sikyta B., Slesák J.* Biochim. et biophys. acta, 1965, **100**, 311.
96. *Sollberger A.* Biological rhythm research. Amsterdam — London — New York, 1965.
97. *Spangler R. A., Snell F. M.* Nature, 1961, **191**, 457.
98. *Steeman-Nielson E.* Dansk. bot. Ark., 1942, 1 (2) 25.
99. *Van der Veen R.* Physiol. plantarum, 1949, 2, 287.
100. *Volterrá V.* Animal Ecology. N. Y., 1928.
101. *Volterrá V.* Lecons sur la théorie mathématique de la lutte pour la vie. Paris, 1931.
102. *Walter Ch., Frieden E.* Advances Enzymol., 1963, 25, 167.
103. *Wilson A. T., Calvin M.* J. Amer. Chem. Soc., **1955**, 77, 5948.
104. *Yamazaki J., Yokota K., Nakajima R.* Biochem. and Biophys. Res. Communs, 1965, **21**, 582.

КОНФОРМАЦИОННЫЕ КОЛЕБАНИЯ МАКРОМОЛЕКУЛ

С. Э. ШНОЛЬ

Институт биологической физики АН СССР, Пущино-на-Оке
Физический факультет МГУ

Кинетические и конформационные биохимические колебания

Условно можно разделить химические и биохимические колебательные процессы на две группы: «кинетические» (регуляционные) и «конформационные».

К первой группе относятся процессы, периодический ход которых обусловлен кинетическими механизмами — определенным соотношением констант скоростей отдельных стадий многоэтапных

превращений, определенным рисунком положительных или отрицательных обратных связей, образованием на некоторых стадиях промежуточных продуктов, активирующих или тормозящих предшествующие стадии превращений. Именно в исследовании таких *кинетических* (*регуляционных*) *колебательных* процессов и наблюдается существенный прогресс в последние годы.

Однако, кроме «кинетических» колебаний, по-видимому, существует большой класс биохимических колебательных процессов второй группы, которые можно было бы назвать «конформационными колебательными процессами». Эти процессы — предмет обсуждения в данной статье.

Представим себе большую молекулу белка-фермента, окруженную молекулами воды, субстратов, коферментов, катионами и анионами. В такой системе осуществляется множество колебательных процессов. Электронные колебания — переход электронов с одного энергетического уровня на другой — обусловливают поглощение света в ультрафиолетовой области или, при наличии системы сопряженных связей и хромофорных групп, поглощение и в видимой области оптического спектра. Вращательные, деформационные, колебательные движения атомов и атомных групп в молекулах обусловливают поглощение в инфракрасной области. Вращательные и прочие движения молекул обусловливают поглощение электромагнитных волн в диапазоне от сотен микрон до миллиметров и сантиметров. Сложные многоатомные макромолекулы могут существовать в различных конформациях, почти не отличающихся друг от друга по уровням энергии. Таких почти изоэнергетических состояний может быть два, три и т. д., но не очень много, так как большинство конфигураций будет невозможно из-за пространственных ограничений, взаимосвязанности частей макромолекулы.

Переходы между двумя такими «изоэнергетическими» состояниями с малой величиной ΔE будут характеризоваться очень низкой собственной частотой, им будет соответствовать очень длинная электромагнитная волна. Энергия, выделяемая или поглощаемая при таких конформационных переходах, может оказаться на много порядков меньше kT.

Разность энергетических уровней при конформационных переходах может быть значительно меньше величин активационных барьеров, препятствующих осуществлению таких переходов. В этом случае *частости* реально осуществляемых переходов будут определяться внешними причинами и прежде всего температурой среды. При этом с ростом температуры частость переходов будет расти, но сами переходы во времени распределятся случайно, будут иметь характер флуктуаций. При достаточно высокой температуре будут происходить квазирегулярные релаксационные колебания с периодом, определяемым лишь средним временем накопления энергии, необходимой для преодоления активационного барьера, и собственной частотой конформационного перехода.

Возможные механизмы синхронизации конформационных колебаний отдельных макромолекул. Макроскопические конформационные колебания

В неравновесных условиях конформационные колебания отдельных макромолекул могут синхронизироваться.

В принципе синхронизация конформационных колебаний отдельных макроструктур может происходить посредством: 1) электромагнитного излучения, 2) акустических волн, 3) волн структурной перестройки среды, 4) химического поля — градиентов концентраций низкомолекулярных веществ, изменяющихся при конформационных колебаниях макромолекул, или в результате «кинетической» химической колебательной реакции.

Рассмотрим эти возможные механизмы.

Синхронизация конформационных колебаний посредством электромагнитного поля. На каких расстояниях будут взаимодействовать макромолекулы, образуя синхронно колеблющиеся домены?

Несмотря на кажущуюся парадоксальность этого утверждения, можно полагать, что взаимодействие осуществляется на тем больших расстояниях, чем меньше энергия квантов. Мерой расстояния во взаимодействии осцилляторов должна быть длина волны. Это значит, что осцилляторы, соответствующие ультрафиолетовой области оптического спектра, взаимодействуют на расстояниях порядка 0,1—0,3 *мк* и образуют домены, осуществляющие синхронные переходы атомов в объемах с таким диаметром. Осцилляторы, соответствующие инфракрасной области спектра, взаимодействуют, образуя соответствующие домены, на расстояниях порядка от одного до сотен микрон; в СВЧ диапазоне домены могут иметь радиус порядка сантиметра [1].

Если эти рассуждения верны, электромагнитное поле, соответствующее низкочастотным конформационным переходам, пронизывая большие толщи вещества, могло бы обеспечить синхронизацию колебаний макромолекул, находящихся на больших расстояниях друг от друга. В этом случае мы имеем дело с макроскопическим колебательным процессом.

Синхронизация конформационных колебаний посредством акустического поля. Другим возможным механизмом синхронизации конформационных (релаксационных) колебаний макромолекул может быть взаимодействие посредством акустического поля, создаваемого самими макромолекулами.

Каждый цикл изменения конформации макромолекулы, как правило,— цикл изменения эффективного объема макромолекулы.

---

[1] Это рассуждение может быть верно, в частности, и потому, что концентрация соответствующих осцилляторов в реальных случаях тем меньше, чем длиннее излучаемая ими волна: электронов в единице объема больше, чем атомов, атомов много больше, чем макромолекул.

Это представляется вероятным, так как разные конформации соответствуют разной степени экранированности ионогенных групп, т. е. разной величине электрострикции воды.

Периодические (флуктуационные) изменения объема — механизм генерации акустических волн с частотой конформационных переходов. Звуковые волны могут быть способом связи отдельных макромолекул — связи, обеспечивающей синхронизацию их конформационных колебаний.

Волны структурной (фазовой) перестройки как возможный механизм взаимодействия макромолекул. Этот гипотетический механизм рассмотрен в нашей предыдущей работе [22]. Кратко он сводится к следующему. При конформационных колебаниях макромолекул белков изменяется соотношение полярных и неполярных групп на поверхности макромолекулы. Например, при образовании складки за счет взаимодействия гидрофобных групп друг с другом соответственно возрастает относительная доля поверхности, состоящей из полярных, гидрофильных групп. Изменение полярно-неполярного соотношения на поверхности макромолекулы вызовет соответствующую перестройку структуры воды вблизи макромолекулы: молекулы воды, ранее не ориентированные в сторону макромолекулы и образовавшие связи друг с другом (структура «чистой» воды — взаимодействие молекул воды друг с другом), при появлении полярных групп на поверхности макромолекулы переориентируются, «структура чистой воды» нарушится.

Переориентация молекул воды, находящихся в непосредственной близости к макромолекуле, вызовет переориентацию в следующих «слоях» молекул. Волна этой структурной перестройки распространится на некоторое расстояние, определяемое импульсом, величиной и резкостью возникновения неравновесности. Есть основание полагать (работы Федякина [21], Зорина и других, посвященные толщине слоя ориентированных молекул воды вблизи полярных поверхностей), что такая волна распространится на сотни ангстрем. При возврате макромолекулы в прежнее конформационное состояние вновь произойдет перестройка структуры воды, вновь распространится «гидрофильно-гидрофобная волна». Отдельные макромолекулы могут до некоторой степени синхронизировать свои конформационные переходы, взаимодействуя посредством волн структурной перестройки воды.

Волны структурной перестройки воды должны наблюдаться и независимо от конформационных движений макромолекул. Аналогично отмеченному выше, несмотря на близость энергетических характеристик разных состояний (фактически — разных фаз) воды, переход из одного состояния в другое может осуществляться очень медленно по кинетическим причинам. В этом смысле *реальная* вода, как правило, является «переохлажденной» или «перегретой» жидкостью. Любые воздействия, катализирующие структурные перестройки воды, будут вызывать появление волн структурной

перестройки. Кажется весьма вероятным, что сами волны структурной перестройки могут сопровождаться характерными акустическими и электромагнитными эффектами. Учитывая эти обстоятельства и преимущественно неравновесное состояние реальной воды, следует подчеркнуть следующее: конформационные колебания макромолекул могут не столько быть *причиной* волн структурной перестройки воды, сколько их *следствием*. В частности, частота и амплитуда таких колебаний может определяться в основном свойствами воды.

Синхронизация конформационных переходов макромолекул в результате химического колебательного процесса. Химические колебательные процессы («кинетические» колебания по классификации, принятой в этой статье) могут быть причиной синхронизации конформационных колебаний макромолекул. Если в ходе кинетического колебательного процесса периодически изменяется концентрация в среде ионов или промежуточных продуктов, влияющих на конформацию макромолекул,— конформации макромолекул будут изменяться с частотой, определяемой химическим колебательным процессом.

Конформационные колебания и ферментативный катализ. Какова роль макромолекулы в ферментативном катализе. Механические свойства полипептидных цепей и определенная последовательность аминокислот

К основным проблемам природы ферментативного катализа относится вопрос о том, «какова роль в ферменте макромолекулы».

Наиболее распространен в настоящее время такой ответ: «Сама по себе большая величина молекулы фермента не имеет существенного значения. Молекула фермента велика потому, что фермент обеспечивает контакт в активном центре нескольких участников ферментативной реакции — молекул субстрата, кофермента, ионов металла, воды. Кроме того, в ряде случаев на макромолекуле размещаются центры аллостерической регуляции». Высокая скорость ферментативных реакций по сравнению с аналогичными неферментативными объясняется, например, Кошлэндом [13] сведением реакций высокого порядка (вероятность тройного и т. д. столкновения правильно ориентированных реагентов мала) к реакциям второго и даже первого порядка.

Однако при некоторой степени верности такого объяснения высоких скоростей ферментативных реакций следует помнить, что правильное расположение в активном центре фермента нескольких участников химического превращения должно прежде всего сказы-

ваться на предэкспоненциальном множителе уравнения Аррениуса, изменять главным образом (если не исключительно) *энтропию активации* образования переходного комплекса. В то же время для ферментативных реакций характерны как очень большие предэкспоненциальные множители уравнения Аррениуса, так и существенное положение *энергии активации* (см., например, [15, 28]). Кроме того, далеко не ясно, действительно ли всегда (часто ли) необходимо размещение в активном центре нескольких участников каталитического акта именно для ускорения реакции. Скорее этим достигается высокая специфичность реакции (опять же предэкспонента уравнения Аррениуса), обусловливается абсолютная трехмерная специфичность ферментативного катализа (вспомним, например, эффект Огстона [17]).

Кроме того, при разложении мочевины уреазой вряд ли взаимодействуют более 2—3 участников (мочевина, вода, металл). То же можно сказать о каталазе и протеолитических ферментах. А тем не менее именно в уреазной реакции разительно велик вес макромолекулы: 480 000 при весе субстрата 60.

Если действительно существование макромолекулы — лишь следствие необходимости выполнить задачи высокоспецифического совмещения в активном центре нескольких участников ферментативного акта, то в этом случае можно спросить: «Неужели молекула фермента не может быть построена более экономно?». Можно было бы ожидать в ходе эволюции отбора таких полипептидных цепей, в которых те же цели достигаются необходимой последовательностью аминокислот в относительно короткой цепи. Зачем же нужна макромолекула белка в ферментативном катализе?

Макромолекула белка — *необходимый и активный* участник каждого акта ферментативного катализа.

И не только как штатив, закрепляющий детали механизма, но и как двигатель в этом механизме. Представление, согласно которому молекула белка — динамическая, все время изменяющая свою структуру машина, т. е. машина, выполняющая при соответствующем притоке энергии работу различных видов,— представление это позволяет понять возможное назначение огромной молекулы белка в биокатализаторах.

Движение макромолекулярной машины, ее конформационные колебания — существенное звено в последовательности процессов, приводящих к ферментативному катализу. Эти движения могут быть следствием тепловых флуктуаций. Конформационные колебания такой машины могут быть и следствием «резонансных» переходов, совершающихся за счет энергии, выделяющейся, например, в самой катализируемой ферментом реакции.

Однако прежде чем развивать эту концепцию, необходимо отметить, что представления о существенной энергетической роли макромолекул, существенности подвижности ее структуры в ферментативном катализе отнюдь не новы.

В работах Бауэра, Кобозева, Линдерштрем-Ланга, Мелвин-Хьюза, Кошлэнда, Волькенштейна, Штрауба в том или ином направлении развиваются аналогичные представления.

Более тридцати лет назад Бауэр [1] развил стройную концепцию о понижении энергии активации в ферментативных реакциях за счет «структурной энергии» молекулы белка. Бауэр полагал, что молекула белка в клетке, в протоплазме находится в особом — неравновесном — «деформированном» состоянии. «Структурная энергия» как раз и выделяется при возврате молекулы белка в равновесное состояние. Белок снова становится неравновесным, *деформированным* в свою очередь за счет энергии, выделяющейся в катализируемом им процессе. Можно только удивляться пророческой мысли Бауэра — его концепция была создана за много лет до возникновения представлений об изменениях конформации макромолекулы белка-фермента при осуществлении актов катализа. Правда, Бауэр полагал, что деформационная (конформационная!) неравновесность может отразиться на ультрафиолетовых спектрах поглощения белков — это кажется теперь мало вероятным[1]. Скорее всего следует ожидать разности энергетических уровней конформационных состояний изменений спектра в диапазоне от сотен микрон до сантиметров.

В предположениях Бауэра были предвосхищены многие последующие гипотезы (авторы которых явно не знали работ Бауэра) — в их числе можно назвать, например, гипотезы Мелвин-Хьюза, Кобозева и др.

В 1950 г. Мелвин-Хьюз [35] обсуждал предположение, что белки являются хорошими катализаторами не столько потому, что они уменьшают энергию активации, необходимую для образования активированного комплекса, сколько потому, что множество *вибрационных степеней* свободы служит *источником* энергии активации.

Лондон и другие [33] также предположили, что *подвижность полипептидной цепи отчасти* может служить *источником* $E_{акт}$: связанный с активным центром субстрат испытывает напряжения вследствие движения полипептидной цепи.

Эти взгляды критически рассматривает Ламри [34], полагая их не соответствующими имеющимся экспериментальным данным — линейной зависимости $\ln k_{ск}$ реакции от $1/T$. Ламри приходит к выводу, что существенное накопление тепловых флуктуаций, происходящих в разных частях молекулы, не имеет места.

При этом Ламри мотивирует свой вывод тем, что при значительности вклада вибрационных степеней свободы белковой молекулы в $E_{акт}$ должна соблюдаться следующая зависимость:

$$E_{акт.\ набл} = E^0_{акт} - (n-1)RT,$$

где n — число степеней свободы, влияющих на $E_{акт}$. При этом Ламри полагает, что такая зависимость $E_{акт.\ набл}$ от вклада вибрационных степеней свободы должна сказаться в нелинейности зависимости $\ln k_{ск}$ от $\frac{1}{T}$ в общепри-

[1] Впрочем, известно, что спектры поглощения остатков тирозина и триптофана, входящие в состав молекулы белка, изменяются соответственно изменению конформации макромолекулы [3, 12]. Но это — побочные эффекты изменения конформации белка.

нятом графическом методе определения $E_{акт}$. А поскольку, как отмечает Ламри, отклонения от линейности в получаемых из эксперимента с ферментами графиках малы, n вряд ли превосходит величину 2÷4, поэтому говорить о существенном вкладе вибрационных степеней свободы макромолекулы фермента не имеет смысла.

Однако рассуждения Ламри кажутся нам некорректными[1]. В самом деле, если подставить значение $E_{акт.\,набл}$ в уравнение Аррениуса, получим

$$k_{ск} = A \cdot \exp - \frac{E_{акт.\,набл}}{RT} = A \cdot \exp - \frac{E_0 - nRT}{RT}$$

или

$$k_{ск} = A \cdot \exp n \cdot \exp - \frac{E_0}{R}.$$

Иными словами, *относительная* величина вклада n дополнительных степеней свободы макромолекулы (если такой вклад имеет место) *не зависит от температуры* и само наличие этого вклада *не проявится* в нелинейности зависимости $\ln k_{ск}$ от $\frac{1}{T}$. Ламри был бы прав, если бы с ростом температуры росло n — число степеней свободы, влияющих на $E_{акт}$, но это уже другой вопрос.

Таким образом, имеющийся экспериментальный материал не противоречит, как нам кажется, предположениям, обсуждавшимся Мелвин-Хьюзом.

Однако действительно ли вибрационные или иные степени свободы макромолекулы являются источником $E_{акт}$, т. е., иными словами, происходит ли накопление тепловых флуктуаций в ходе катализа — не ясно. Пока трудно придумать эксперимент для проверки этой гипотезы.

Представления о постоянных флуктуациях структуры макромолекулы белка и возможном вкладе этих флуктуаций в ферментативный катализ, по-видимому, наиболее последовательно развивали Линдерштрем-Ланг и др. Эта точка зрения была суммирована Линдерштрем-Лангом и Шелманом в 1959 г. [32].

Широкую известность получили работы Кошлэнда [13, 30] об изменении конформации макромолекулы фермента при взаимодействии с субстратом. Однако Кошлэнд не привлекает *динамику* конформации белка в качестве возможного механизма катализа.

В отличие от цитированных авторов Штрауб и Собольчи [24, 38] полагают, что подвижность поверхности фермента является скорее *предварительным условием* связывания субстрата. Фермент может катализировать обратимую реакцию только в том случае, если существует механизм для поочередного связывания субстрата и продукта реакции, что может быть достигнуто благодаря подвижности участка вблизи активного центра. Конформационное соответствие фермента и субстрата создает по Штраубу и Собольчи не субстрат, а постоянное движение самой молекулы. В результате этого движения в какие-то моменты возникает структура, подходящая для связывания субстрата и осуществления каталитической активности.

Таким образом, Кошлэнд и Штрауб, говоря о конформационной подвижности, не рассматривают эту подвижность как активационный фактор ферментативного катализа.

В этом смысле гораздо более интересна концепция М. В. Волькенштейна, его каплеподобная модель молекулы белка. Представление об этой модели дает следующая цитата из работы [4]: «До сих пор остается открытым вопрос о существовании единого механизма действия ферментов... молекула фермента представляет собой глобулу, а не статистический клубок. Отвлекаясь от специфических сил..., организующих эту глобулу, можно модели-

---

[1] Мы благодарны А. М. Жаботинскому за обсуждение этих вопросов.

ровать ее жидкой каплей, элементарные единицы которой взаимодействуют между собой». И далее: «Допустим, что капля подвергается местной деформации — создается надлежащий выгиб в акте присоединения субстрата. Тогда в капле должны возникать упругие волны, распространяющиеся *со скоростью звука*. Практически мгновенно эти волны могут образовать пучность в месте деформации, в котором будет происходить накопление энергии. Это, в сущности, те же флуктуации, о которых писали Линдерштрем-Ланг и Шеллман, но разложенные в ряд Фурье. Вспомним теорию рассеяния света в жидкостях Эйнштейна: как показал Мандельштам, синусоидальные компоненты Фурье для флуктуаций, фигурировавшие в теории Эйнштейна, представляют собой Дебаевские гиперзвуковые волны.

Если так, то возможно, что энергия возникших колебаний капли пойдет на уменьшение энергии активации реакции субстрат — продукт и на удаление продукта, его «испарение», в результате которого капля вернется в исходное, невозбужденное состояние. Капельная модель качественно объясняет отличие фермента от твердого катализатора. В последнем случае энергия, выделенная при сорбции, диссипирует по всей поверхности. Если твердый катализатор представлен мелкодисперсными кристалликами, то это не изменяет ситуации, поскольку кристаллики не деформируются и энергия сорбции непосредственно превращается в тепло».

Особое внимание в связи с попыткой объяснить роль макромолекулы в ферментативном катализе заслуживают многолетние работы Кобозева, по непонятным обстоятельствам оставшиеся незамеченными перечисленными авторами. Кобозеву принадлежат интересные гипотезы, объясняющие в общем виде необходимость больших молекул для высокоэффективных катализаторов. В статьях Кобозева [8—11] развиваются представления о надструктурной, неспецифической роли большой величины молекулы катализатора. Кобозев пишет: «Согласно развиваемой концепции активная структура является сочетанием специфически действующей группы «активного ансамбля», определяющего *характер* активной функции молекулы, и менее или вовсе неспецифической части — «аггравирующего балласта», влияющего на *уровень* активности» и «Эффект аггравации заключается в том, что при данном «структурном ансамбле» активность молекулы катализатора имеет общую тенденцию расти с усложнением ее аггравирующей части». Далее: «За меру аггравации в первом приближении может быть взят молекулярный вес ($M_в$)...»

Согласно Кобозеву,

$$U = U_0 e^{\beta M_в},$$

где U — скорость катализируемой реакции; U_0 — скорость некаталитической реакции; $M_в$ — молекулярный вес аггравирующего балласта; β — коэффициент аггравации, характеризующий прирост $\ln a$ на единицу веса аггравирующего балласта.

Кобозев показывает, что аггравационное ускорение реакции сказывается в снижении $E_{акт}$ процессов. Эффект аггравации может быть эквивалентно выражен приложением к системе добавочного «потенциала активации». Итак, в соответствии с гипотезами Кобозева, макромолекула белка-фермента ускоряет катализирующую реакцию за счет неспецифического «эффекта аггравации», понижающего $E_{акт}$ процесса.

Каково возможное физическое содержание эффекта аггравации, каков, следовательно, физический механизм влияния макромолекулы фермента на скорость соответствующей реакции?

Много лет назад Хиншелвуд полагал, что основным механизмом увеличения скорости мономолекулярных превращений сложных молекул является накопление внутренней колебательной энергии по мере увеличения сложности (числа степеней свободы) в этих молекулах («эффект Хиншелвуда»). Основное возражение против концепции Хиншелвуда состоит в следую-

щем: по мере *увеличения* числа степеней свободы, вероятность флуктуационного сгущения критического количества энергии на превращаемой связи *уменьшается*. Кобозев заключает отсюда, что эффект аггравации не может быть следствием простого увеличения числа внутренних степеней свободы в сложных молекулах.

Возможный физический механизм относительно неспецифического влияния макромолекулы белка-фермента на скорость ферментативной реакции Кобозев предлагает в одной из статей [11] серии работ с общим названием «О механизме катализа».

Рассматривая возможный механизм эффекта аггравации, Кобозев объясняет влияние макромолекулы белка в ферментативном катализе «рекуперацией» энергии, т. е. возвратом энергии, выделяющейся в реакции, и использованием этой энергии для активации каталитического центра. Кобозев отмечает корреляцию между удельной активностью (скорость, число оборотов) и тепловым эффектом энзиматической реакции. Это позволяет выразить удельную активность ряда ферментов $a_ф$ в виде общей показательной функции от теплового эффекта катализируемой реакции $Q_р$

$$a_ф = a_0 e^{\gamma Q_р},$$

где γ — коэффициент возврата энергии реакции на автоактивацию каталитического центра.

Кобозев пишет о явлении рекуперации энергии: «...оно позволяет понять необходимость сложной и тонкой архитектоники ферментных молекул, так как столь полное сохранение энергии реакции от рассеяния возможно только в сложных структурах, достаточно изолированных от внешней среды и снабженных электронно-молекулярными механизмами, способными обращать энергию внутри каталитической системы...» И еще: «Естественно, что структура ферментов, столь тщательно отобранная в результате миллионов лет биохимической эволюции живого вещества, представляет значительно более совершенный аппарат для рекуперации энергии, чем кристаллическая решетка (гетерогенного катализатора)...» .

Присоединяясь к взглядам Бауэра, Хиншелвуда, Мелвин-Хьюза, Кобозева и других авторов о существенной энергетической роли молекулы катализатора — фермента в каталитическом акте, мы можем нарисовать следующую картину механизма ферментативного катализатора.

Конформация свободной молекулы фермента отличается от конформации белка в фермент-субстратном комплексе. Макромолекула белка *устроена так*, что после того, как первый акт превращения субстрата осуществился (после случайной тепловой флуктуации), выделяющаяся энергия переводит молекулы фермента в особое неравновесное состояние — в состояние термодинамически невыгодной конформации, в котором по кинетическим причинам (большой активационный барьер) макромолекула может находиться достаточно большое время (вообще, по-видимому, такая форма сохранения неравновесности может быть очень долгоживущей). Неравновесная в результате этого макромолекула может перейти в более вероятное состояние лишь при контакте с субстратом. Получается забавный, но вполне реальный парадокс: субстрат *катализирует* переход фермента в равновесное состояние. Зато сам субстрат претерпевает необходимые превращения, активационный барьер

которых понижается за счет *конформационной* энергии макромолекулы фермента[1]. Ясно, что при этом необходимо специальное устройство полипептидных цепей — ограниченное число степеней свободы их взаимного движения, большая амплитуда их подвижности в небольшом числе направлений. Особый смысл поэтому может иметь и определенная последовательность аминокислот в «активных центрах» и прилегающих к ним областях макромолекул ферментов.

В связи с этим заслуживает особого внимания оценка подвижности и «механических свойств» полипептидных цепей[2].

В свете сказанного о механизме ферментативного акта не кажется столь удивительной необъяснимая ранее одинаковость или очень большое сходство последовательности аминокислот в активных центрах совершенно различных ферментов — фосфоглюкомутазы, трипсина, тромбина и пр. Один и тот же *каталитический двигатель* может работать с различными «навесными» приспособлениями — переносить группы, разрушать пептидные связи и пр. Систематическое исследование и сравнение последовательности аминокислот в белках-ферментах (не только в активных центрах) должно способствовать выяснению возможности существования «универсальной каталитической конформационно-подвижной конструкции» макромолекул ферментов. Особенное значение в соответствии с темой этой статьи имеет то, что взаимодействие отдельных макромолекул ферментов в ходе их каталитической работы должно приводить к синхронизированным конформационным циклам.

Синхронизация конформационных циклов молекул ферментов. Акустическое поле — следствие процессов ферментативного катализа

Взаимодействие посредством акустического или электромагнитного поля, посредством волн структурной перестройки воды или посредством импульсов концентраций субстратов или продуктов должно приводить к какой-то пока трудно определяемой степени синхронизации конформационных циклов отдельных макромолекул ферментов. Частоты этих циклов могут сильно отличаться от частот неферментативных конформационных колебаний. Порог этих релаксационных по существу колебаний, очевидно, должен превышать порог собственно конформационных колебаний. Од-

---

[1] Заслуживает специального «непредубежденного» рассмотрения и возможность осуществления каталитических функций макромолекулы, «устроенной» так, что в ней накапливаются флуктуации энергии окружающей среды и эта «макрофлуктуация» разряжается в активном центре (см. выше обсуждение работы Ламри).

[2] В работе Ю. И. Хургина, Д. С. Чернавского и С. Э. Шноля (см. настоящий сборник) делается попытка оценки механических свойств полипептидных структур и значения этих свойств в ферментативном катализе.

нако и поток энергии (в случае ее «рекуперации») значительно интенсивнее «потока тепловых флуктуаций». Вероятно, конформационные циклы ферментов осуществляются реже «простых» конформационных колебаний.

Для белков-ферментов можно оценить вероятную среднюю частоту («частость») релаксационных конформационных колебаний в ходе катализируемых ими реакций. Известно, что при некоторой концентрации субстрата скорость катализируемой ферментом реакции достигает максимума. В биохимии принято характеризовать эту максимальную скорость «числом оборотов» — числом молекул субстрата, превращенных в продукт молекулой фермента в 1 мин. Каждый «оборот» включает соединение фермента с субстратом, осуществление соответствующего превращения, десорбцию продукта и освобождение молекулы фермента; каждый оборот — это конформационный цикл, один объемный «щелчок», порождающий звуковой импульс. Число оборотов за 1 сек. должно, таким образом, характеризовать частоту акустического поля, генерируемого ферментом.

Число оборотов большинства известных ферментов соответствует акустическим полям слышимого и инфразвукового диапазона (см. стр. 34). Лишь несколько ферментов характеризуется числом оборотов, соответствующим ультразвуковым полям.

В клетке имеется несколько сотен видов различных ферментов. Однако с достаточной интенсивностью функционируют, по-видимому, лишь катализаторы универсальных биохимических процессов — гликолиза, цикла Кребса, транспорта электронов и ионов, фосфорилирования. Числа оборотов, частости конформационных циклов даже этих ферментов в клетке не максимальны. Только ферменты, катализирующие узкие места многоэтапных превращений (например, фосфофруктокиназа в гликолизе), могут функционировать с полной нагрузкой. Вполне возможно, что именно эти ферменты «задают тон» в таких процессах. В самом деле, частота оборотов фермента, не лимитирующего скорости процесса в целом, будет зависеть от потока субстрата (определяемого узким местом) и числа молекул данного фермента. При одинаковом числе каждого фермента на всех этапах сложного биохимического процесса все реакции этого процесса будут сопровождаться излучением звуковых пакетов (звука) одинаковой частоты (частости).

Совокупность акустических полей различных ферментативных процессов составляет сложное акустическое поле клетки. Регистрация и анализ «метаболического акустического поля», разложение этой «симфонии» на характеристические составляющие — одна из важнейших, по нашему мнению, задач биофизического исследования. Решение этой задачи позволило бы в будущем посредством «акустического микроспектрометра» выслушивать неповрежденную клетку, получая уникальную информацию о идущих в ней биохимических процессах.

Ниже приведены частоты оборотов некоторых ферментов.

Фермент	Число об/сек	Фермент	Число об/сек
Пепсин	0,001 [28]	Конденсирующий фермент (цикл Кребса)	450 [31]
Пируват-карбоксилаза	13 [31]	Фосфорилаза . .	676 [31]
Альдолаза . . .	33 [28]	Дегидрогеназа молочной кислоты .	1 215 [31]
АТФаза миозина	104 [28]	Фосфорилаза . .	1 600 [31]
Миокиназа . . .	166 [28]	Фумараза	1 660 [28]
Энолаза	150 [28]	Уреаза	77 000 [16]
Дегидрогеназа триозофосфата .	166 [31]	Каталаза	$8 \cdot 10^5$ [16]
ДПН-цитохром-редуктаза	183 [31]	Карбангидраза	$1{,}6 \cdot 10^6$ [16]
Гексокиназа . . .	215 [28]	Ацетилхолинэстераза	$3 \cdot 10^6$ [16]
Фосфоглюкомутаза	280 [28]		

Конформационные колебания макромолекул актомиозинового комплекса и проблема сокращения мышц, движения протоплазмы, биения жгутиков и ресничек

Ранее нами было показано [23], что в растворах белков актомиозинового комплекса происходят макроскопические охватывающие весь объем раствора колебания таких показателей, как АТФазная активность, число доступных для взаимодействия с Ag^+ SH-групп, адсорбционная способность по отношению к красителям и др. Рассмотрим некоторые наиболее существенные черты этого явления.

Речь идет, действительно, о синхронности колебаний свойств во всем исследуемом объеме раствора, что следует из опытов с одновременным отбором проб из разных мест одного сосуда с раствором белка. Более того, синхронность колебаний сохраняется при одновременном отборе проб из порций одного и того же раствора, находящихся в разных сосудах.

Действительно ли наблюдаемые изменения свойств растворов белков актомиозинового комплекса отражают синхронные конформационные колебания макромекул? Какие доводы можно привести в пользу этого утверждения? АТФазная активность и титр SH-групп меняются синфазно. Колебания АТФазной активности прекращаются при контакте с АТФ. Колебания титра SH-групп не прекращаются при добавлении АТФ. Колебания всех показателей полностью прекращаются после добавления трихлоруксусной кислоты и в результате тепловой денатурации белков. Колебания максимальны в зонах условий, соответствующих конформационным переходам: для актомиозина — в зоне концентраций KCl соответствующих переходу типа гель — золь ($0{,}09 \div 0{,}12$ M) [18, 20, 22], для актина — в условиях, благоприятствующих $g \to f$-переходу.

Колебания мало зависят от температуры и очень чувствительны к химически инертным веществам — спиртам, ацетону, этиленгликолю и т. п. К сожалению, до сих пор еще не удалось зарегистрировать изменения макромолекул белков актомиозинового комплекса по физическим и физико-химическим параметрам. Возможно, что неудачи имевших место попыток объясняются, с одной стороны, непригодностью современных методов для характеристики небольших и быстрых конформационных изменений макромолекул, а с другой — тем, что речь идет о конформационных изменениях неспирализованных участков белковых макромолекул, не приводящих к изменению формы макромолекулы как целого. Скорее всего речь идет о синхронных конформационных колебаниях, сводящихся к образованию и исчезновению локальных складок на макромолекулах.

Конформационные колебания белков актомиозинового комплекса такого рода могут иметь прямое отношение ко всем видам движения в живых системах. А. М. Жаботинскому принадлежит утверждение: «В основе всех видов биологического движения находятся колебательные (циклические) процессы». Периодические конформационные изменения, быстрые образования складок на фибриллярных мышечных белках легко объясняют механизм скольжения нитей миозина и актина в модели Хаксли и др. Только несовершенством используемых методов, в частности большой инерционностью этих методов, обусловлен противоречащий всем данным о физико-химических свойствах мышечных белков вывод Хаксли и его сторонников о неизменности конформации макромолекул белков в ходе скольжения. Многие десятилетия накапливались данные о необычайной конформационной лабильности белков мышц, подавляющее большинство теорий мышечного сокращения было основано на предположении об изменении конформации макромолекул в ходе сокращения. Об этом, в частности, свидетельствовали опыты на моделях — нитях актомиозина. Физико-химическая среда в мышце и в протоплазме соответствует условиям, максимально благоприятным для перехода из одной конформации в другую [18, 19, 27]. Почему же эти конформационные изменения не заметны при наблюдении за сокращением целой мышцы или глицеринизированных мышечных волокон? По-видимому, именно потому, что эти изменения имеют характер быстрых конформационных колебаний и современные инерционные методы непригодны для регистрации этих изменений. Поэтому нам кажется имеющей большое принципиальное значение работа Франка, Ефимова, Емельянова [6], применивших новый малоинерционный метод — характеристику мышечного волокна по дифракционной картине, полученной на поперечной исчерченности самой мышцы в видимом свете. Они обнаружили, что «скольжение» нитей актина и миозина идет не гладко, а ступенчато, дискретными шагами. Эти дискретные шаги, на наш взгляд, отражают конформационные колебания белков миофибрилы.

В одном из видов биологического движения — в биении жгутиков и ресничек — периодический характер настолько очевиден, что о нем часто забывают. Реснички и жгутики, по-видимому, древнейший аппарат движения. Естественно предположение, в соответствии с которым биение жгутиков и ресничек — непосредственное следствие периодических конформационных колебаний белков актомиозинового комплекса. Сократительный аппарат мышц может быть эволюционным производным ресничек или жгутиков. Об этом ярко свидетельствует характерная для ресничек структура «9+2» в нитях миозина [25]. Вероятность обусловленности движения протоплазмы конформационными колебаниями макромолекул актомиозинового комплекса подчеркивалась нами ранее [22].

Даже чисто внешне кривые, характеризующие периодические изменения АТФазной активности и титра SH-групп в растворах мышечных белков, очень похожи на кривые, описывающие периодические изменения движущей силы тяжа протоплазмы, плазмодия миксомицета, которые получены Камия [7]. Вполне возможно, однако, что в опытах Камия, так же как и в наших опытах, относительно высокочастотные колебания не были замечены из-за инерционности используемых методов.

Конформационные колебания, акустическое поле, взаимодействие клеток и проблемы морфогенеза. Не является ли «биологическое поле» акустическим полем?

Итак, следствием конформационных колебаний макромолекул в клетке должно быть существование акустического и относительно низкочастотного электромагнитного полей. Посредством этих полей, по-видимому, осуществляется довольно далеко простирающееся взаимодействие макромолекул.

Существование этих полей может быть условием взаимодействия не только макромолекул, но и клеток. Особое внимание следует, на наш взгляд, уделить акустическому полю в связи с проблемой морфогенеза. В самом деле, строго определенное расположение в пространстве не есть, как думали раньше многие авторы, следствие определенной ориентации оси веретена при митозе. Известно, что из мацерированных до суспензии отдельных клеток органов (например, почки) или даже простых организмов — губок, кишечнополостных — образуются путем «спонтанной» реагрегации сложные анатомические структуры. Клетки, двигаясь активно или пассивно, занимают определенные относительно друг друга положения в пространстве. Это явление наиболее естественно можно было бы объяснить наличием механического (акустического) поля вокруг клеток. Именно акустические колебания передвигают частицы в пространстве. Градиенты акустического поля, создаваемого метаболическими и механохимическими процессами, могли бы быть причиной правильного расположения клеток в пространстве. В этом

смысле именно *акустическое поле*, создаваемое клетками, может оказаться давно постулируемым биологическим полем [2, 5]. Замечательно, что синхронизированные конформационные колебания макромолекул создают акустическое поле, полностью контролируемое регуляторным механизмом клетки, ее геномом. Та или иная стадия жизненного цикла клетки, репрессия или активация биосинтеза определенных белков или нуклеиновых кислот, изменение направления метаболических превращений и т. п.— все это немедленно скажется на частотном спектре и распределении интенсивностей в биологическом акустическом поле, т. е. найдет свое отражение в измененной организации пространства вокруг клетки.

Самым важным вопросом физической сущности акустического поля клетки для рассматриваемых проблем морфогенеза является наряду с механизмом синхронизации конформационных колебаний макромолекул проблема величин градиентов такого поля на расстояниях, соизмеримых с размерами клеток и макромолекул.

При обычно принимаемой величине скорости звука в воде 1500 *м/сек* и частотах слышимого или ближнего ультразвукового диапазона, значения длины звуковых волн с частотами 10 *гц* — 100 *кгц* находятся в диапазоне 150 *м* — 15 *мм*, т. е. значения длины этих волн очень велики по сравнению с размерами клеток. Однако в образцах, расположенных от источника звуковых колебаний на расстоянии меньше нормальной длины волны и построенных по типу ячеистых структур — гелей (что и имеет место в протоплазме), наблюдается низкая скорость звука 1—3 *м/сек* (Кудрявцев [14], Сарвазян [19]). В этом случае значения длины волны при частотах от 10 *гц* до 100 *кгц* находятся в диапазоне 10 *см* — 10 *мк*. Такие волны создают значительные градиенты на расстояниях, соизмеримых с размерами клеток. Детальная характеристика акустических свойств, в частности измерение «аномальных» скоростей звука, является поэтому очень важной задачей.

Колебания формы и размеров клеточных органелл — следствие биохимических колебательных процессов

В той или иной мере синхронизированные конформационные колебания макромолекул, объединенных в органеллах клетки (ядро, митохондрии, хлоропласты, рибосомы и, более всего, миофибриллы), должны приводить к колебаниям размеров и формы этих органелл, причем можно ожидать довольно быстрых колебаний (частота их — порядка десятка герц). Для экспериментального выявления этих колебаний, как и в других аналогичных случаях, самое главное — синхронизация колебаний «мелких» органелл типа рибосом, митохондрий и т. д. Такая синхронизация может осуществляться как при взаимодействии посредством акустического или электромагнитного полей, так и посредством «химического поля», т. е. при взаимодействии через «общие метаболические фонды»,

что в данном случае кажется более вероятным. Так, кинетический колебательный процесс в клетке может синхронизировать колебания формы и размеров (объема) всех органелл в данной клетке (или в суспензии выделенных из клетки органелл).

Мысль о возможности конформационных колебаний органелл клетки — не нова.

Особого упоминания заслуживает в этом отношении статья Спаннера [37]. Из общих соображений автор полагает, что в очень малых системах химические реакции могут иметь периодический (осцилляторный) характер. Это значит, что органеллы типа митохондрий могут быть центрами эластической или электромагнитной радиации. Автор связывает эти свойства с особенностями микроструктуры клеток и с основными внутриклеточными процессами — поглощением ионов, синтезом белка. При малом числе степеней свободы и малых размерах самой системы, по мнению Спаннера, становятся очень вероятными именно периодические процессы. Если представить себе в митохондриях периодический процесс, митохондрия окажется центром излучений двух видов — электромагнитного и «эластичного». Частоты этих осцилляций должны быть меньше частот колебаний, которые дают обычное тепловое изучение, обусловленное вибрацией атомов, так как это — вибрация относительно очень больших масс. Излучение это может быть названо инфракрасным, и оно будет соответствовать относительно пустому участку спектра. «Фактически,— восклицает Спаннер, — митохондрии могут говорить по свободному каналу радиовещания». Известно, что химические (в том числе периодические) реакции сопровождаются изменениями объема. Поэтому можно ожидать, что митохондрии станут центром эластических волн с ультра-ультразвуковой частотой, причем если длина электромагнитных волн будет соответствовать диапазону от 1 *мк* до 1 *мм*, то длина эластических волн — от 0,1 до 100 Å.

По мнению Спаннера, излучение не будет распространяться равномерно во все стороны, а примет вид пучка. Мы привели это краткое изложение работы Спаннера ввиду ее малой известности и сходства ряда положений с нашими.

По-видимому, как и при исследовании других биологических колебательных процессов, существенное значение для экспериментального обнаружения синхронных колебаний размеров и биохимических свойств клеточных органелл имеет убеждение, что такие колебания возможны. Для обнаружения колебаний в суспензиях, например митохондрий, необходимо применение малоинерционных регистрирующих приборов [1].

Заключение

Подводя некоторые итоги рассмотрению кинетических колебаний и синхронизированных конформационных колебаний в клетке, мы можем задать вопрос: «Что полезного для живых организмов в колебательном режиме указанных двух типов?» Кинетическим и конформационным колебательным режимам живые организмы обязаны: 1) согласованным во времени течением различных

---

[1] За время, прошедшее после симпозиума, появились экспериментальные работы, посвященные описанию и анализу возможных механизмов колебаний формы и биохимических характеристик митохондрий в суспензиях [36, 37].

биохимических процессов; 2) наличием механизма биологических часов; 3) всеми видами движения — от биения ресничек, жгутиков и движения протоплазмы до ритмического сокращения сердца и работы поперечнополосатых мышц; 4) взаимодействием клеток и процессами морфогенеза; 5) основным механизмом работы ферментов.

Задачу этой статьи можно будет считать выполненной, если рассмотрение некоторых во многом еще не подтвержденных строгими доказательствами или прямым экспериментом гипотез о сущности и роли конформационных колебаний макромолекул приведет читателя к мысли, что конформационные (главным образом синхронизированные) колебания биологически важных макромолекул должны стать предметом глубокого и всестороннего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бауэр Э. С.* Теоретическая биология. Изд. «ВИЭМ», 1935.
2. *Белоусов Л. В.* Докл. АН СССР, 1965, **160**, 475.
3. *Владимиров Ю. А.* Фотохимия и люминесценция белков. Изд-во «Наука», 1965.
4. *Волькенштейн М. В.* Сб.: «Молекулярная биология». Изд-во «Наука», 1964, стр. 172.
5. *Гурвич А. Г.* Теория биологического поля. Медгиз, 1944.
6. *Емельянов В. Б.*, *Ефимов В. Н.*, *Франк Г. М.* Докл. АН СССР, 1966, **167**, 923.
7. *Камия Н.* Движение протоплазмы. ИЛ, 1962.
8. *Кобозев Н. И.* ЖФХ, 1945, **19**, 48.
9. *Кобозев Н. И.* ЖФХ, 1945, **19**, 142.
10. *Кобозев Н. И.* ЖФХ, 1947, **21**, 1414.
11. *Кобозев Н. И.* ЖФХ, 1957, **31**, 2162.
12. *Конев С. В.* Электронно-возбужденные состояния биополимеров. Минск, «Наука и техника», 1965.
13. *Когилэнд Дж.* Сб. «Горизонты биохимии». ИЛ, 1964, 202.
14. *Кудрявцев Б. Б.* Сб. «К исследованию вещества», вып. 12. М., изд. МОПИ, 1960.
15. *Лихтенштейн Г. И.* Биофизика, 1966, **11**, 24.
16. *Пасынский А. Г.* Физическая биохимия. Изд-во АН СССР, 1964.
17. *Рогинский С. Э.*, *Шноль С. Э.* Изотопы в биохимии. Изд-во АН СССР, 1963.
18. *Сарвазян А. П.* Исследование гель — золь-переходов в препаратах актомиозина. Дипл. работа, физ. ф-т МГУ, 1964.
19. *Сарвазян А. П.*, *Шноль С. Э.* Биофизика (в печати).
20. *Твердислов В. А.*, *Шноль С. Э.* Сб. «Молекулярная биофизика». Изд-во «Наука», 1965, стр. 104.
21. *Федякин Н. Н.* Коллоидный журнал, 1962, **24**, 497.
22. *Шноль С. Э.* Сб. «Молекулярная биофизика». Изд-во «Наука», 1965, стр. 56.
23. *Шноль С. Э.* Вопр. мед. хим., 1958, **4**, 443.
24. *Штрауб Ф. Б.*, *Сбольчи Г.* Сб. «Молекулярная биология». Изд-во «Наука», 1964, стр. 182.
25. *Bacetti B.* Atti Acad. naz. Lincei Rend. Cl. sci. fis. mat. e natur., 1964, **36**, 710.
26. *Chance B.*, *Yoshioka B.* Arch. Biochem. and Biophys., 1966, **117**, N 2, 451.
27. Ernst E. Biophysics of striated muscle. Budapest, 1963.
28. «Fermente, Hormone, Vitamine», Bd. I. Berlin, 1954.

29. *Johnson, Eiring, Polissar.* The kinetis basis of molecular biology. N. Y., 1954.
30. *Koshland J.* Advances Enzymol., 1960, **22**, 45.
31. *Lang K.* In: «Biologie und Wirkung-Fermenten». Berlin, 1953, S. 103.
32. *Linderstrom-Lang K. U., Schellman J. A.* In: «The Enzymes», **1**, N. Y., 1959, p. 443.
33. *London M., McHugh R., Hudson P. B.* Arch. Biochem. and Biophys., 1958, 73, 72.
34. *Lumry R.* In: «The Enzymes», v. **1**. N. Y., 1959, p. 215.
35. *Moelwyn-Hughes M.* In: «The Enzymes», **1**, ch. 2, N. Y., 1950, 192.
36. *Packer L., Utsumik, Mustafa M.* Arch. Biochem. Biophys., 1966, **117**, No 2, 381.
37. *Spanner D. C.* J. Exper. Bot., 1959, **10**, 330.
38. *Straub F. B.* Advances Enzymol., 1964, **26**, 89.

ОБСУЖДЕНИЕ

Т. Г. Неэми. Не являются ли наблюдаемые в опытах конформационные колебания следствием внешних неконтролируемых причин?

С. Э. Шноль. Этот вопрос, по-видимому, обусловлен данными профессора Пиккарди (см. настоящий сборник, стр. 350). Насколько можно судить по имеющимся результатам, наблюдаемые нами колебания свойств белков актомиозинового комплекса не объясняются внешними причинами, а являются следствием внутренних свойств изучаемых систем.

Д. А. Франк-Каменецкий. С. Э. Шноль предлагает включить в число синхронизирующих механизмов волновые поля: звук, электромагнитные волны и пока еще мало изученное поле структурных изменений воды. Хорошо известно, что для полей, распространяющихся в пространстве согласно волновым уравнениям, синхронизация достигается только при соблюдении резонансных условий — если возникает стоячая волна. Таким образом, чтобы волновые процессы привели к синфазному колебанию, система должна превратиться в резонансную. Очень полезно при этом взять из радиотехники понятие добротности.

А. М. Молчанов совершенно правильно отметил, что надо нашей науке дать свой язык. Лучше всего воспользоваться языком радиотехники, так как это — наиболее разработанная из всех наук о колебательных процессах. Если перевести на язык радиотехники гипотезу акустической синхронизации конфигурационных изменений в молекулах, то рассматриваемая система должна представлять собой акустический резонатор. Только в этом случае получается стоячая волна, а только стоячая волна является синхронным, синфазным процессом. Но тогда возникает сразу ряд вопросов. Первый из них — о соблюдении резонансных условий в таком резонаторе, т. е. о том, чтó является здесь отражателем. Когда эксперимент проводится в кювете, возникает подозрение, что резонансные частоты должны определяться размерами кюветы. Если же не рассматривать подобные вопросы, то нужно объяснить, каким образом распространение звуковых волн может привести к синфазному процессу. На этот вопрос ответ должен быть дан в терминах акустических. Второй вопрос — какие процессы приводят к возбуждению. По-видимому, единственный возможный ответ: часть химической энергии окислительных процессов (прежде всего гликолиза) должна тратиться на возбуждение колебаний. Но тогда, пользуясь опять языком радиотехники, нужно найти достаточно эффективный механизм связи между возбуждающим процессом и волной, которая возбуждается. В частности, для электромагнитных колебаний трудно найти сколько-нибудь сильный механизм с химическими процессами хотя бы поэтому, что они имеют совершенно другой диапазон частот. Наконец, последний вопрос —о добротности резонатора. Для того чтобы при слабом возбуждении или слабой связи в резонаторе

могли существовать стоячие волны измеримой амплитуды, добротность должна быть велика. Кажется абсолютно ясным, что если налить в электромагнитный резонатор воду или, тем более, раствор электролита, то добротность этого резонатора станет настолько мала, что едва ли о нем вообще можно говорить. По этой причине электромагнитные механизмы синхронизации конфигурационных колебаний представляются нам маловероятными. Применительно к акустическим и структурным колебаниям вопросы добротности требуют дальнейшего выяснения.

С. Э. Шноль. Говоря о синхронизации конформационных колебаний посредством акустического поля, мне кажется, нет необходимости рассматривать систему как резонатор, в котором возникают стоячие волны. Скорее всего речь идет не о гармонических колебаниях, а о релаксационных переходах. В момент перехода изменения макромолекул могут быть и не синфазны, могут отличаться по фазе соответственно времени, необходимому для прохождения какого-либо сигнала (звука, света, изменения концентрации некоторого соединения) от одной макромолекулы к другой.

А. А. Замятнин. В настоящее время, когда говорят о конформационных изменениях, часто понимают под этим и изменение эффективного объема макромолекул в растворе. Это изменение объема исследуется самыми различными способами, кроме, как это ни парадоксально, прямых методов измерения объема. В то же время такой метод существует и им пользуются в различных модификациях, основываясь на измерении изменений плотности. Величины изменения плотности при конформационных превращениях практически не известны. Приблизительную величину этих изменений можно оценить, например, из экспериментов Бредбери и др. (J. Mol. Biol., 1965, **11**, 137). Ими был исследован поли-γ-бензил-*L*-глютамат. Авторы в соответствующей области дисперсии оптического вращения, т. е. там, где действительно совершается переход спираль — клубок, наблюдали изменение величины парциального объема. Однако в их работе можно увидеть только намеки на это изменение. Если же увеличить точность и перейти через границу четвертого знака, то данный эффект мог бы быть изучен более обстоятельно. Увеличение точности при прямых исследованиях изменений объема, несомненно, может дать достаточно интересную и новую информацию о конформационных превращениях молекул в самых различных системах.

В. К. Ткач. Изучая процессы на физиологическом уровне, мы наблюдали только колебания с периодом порядка суток и часов; между тем колебания на биохимическом уровне имеют периоды порядка секунд. Могут ли низкочастотные колебания быть результатом деления частоты?

Конформационные изменения в глобулярных белках в кровяном русле могут возникать при условии патологического состояния организма. Подробнее я буду говорить об этом в моем сообщении.

С. Э. Шноль. Мне кажется, что колебания, о которых говорил В. К. Ткач,— следствие периодических процессов, возникающих в регуляторных системах целого организма. Вряд ли речь идет о делении частоты быстрых конформационных колебаний с трансформацией их в медленные колебания физических свойств макромолекул, находящихся в кровеносном русле. Эти медленные колебательные процессы связаны, по-моему, с инерционностью системы регуляции. Особенно медленные колебания могут наблюдаться, как мне кажется, когда включается механизм гуморальной регуляции.

МОЛЕКУЛА БЕЛКА-ФЕРМЕНТА КАК МЕХАНИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

Ю. И. ХУРГИН, Д. С. ЧЕРНАВСКИЙ, С. Э. ШНОЛЬ

Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского АН СССР, Москва
Физический институт им. П. Н. Лебедева АН СССР, Москва
Институт биологической физики АН СССР, Пущино-на-Оке

Представления о деформациях биополимеров в настоящее время часто используются для объяснения механизма биологической активности белков (см., например, [2—4, 13, 16]). Предположение о деформации белков-ферментов в районе активного центра по существу является основой гипотезы об индуцированном динамическом соответствии фермента и субстрата. Деформации всего тела фермента рассматривались в рамках капельной модели [3]. Особый интерес представляют периодически повторяющиеся деформации белков [10].

В связи с важностью проблемы деформации белков представляется желательным рассмотреть молекулу белка-фермента как механическую систему, которую можно было бы характеризовать механическими величинами — напряженностью, деформацией, жесткостью и т. д. Такой подход, по нашему мнению, может оказаться полезным для общей теории ферментативного катализа и в первую очередь ее энергетических аспектов; в известной мере он уже обсуждался в ряде работ [3, 7, 8, 10, 11, 13—15].

При рассмотрении энергетики ферментативного катализа наряду с данными о термодинамических и активационных параметрах ферментативных реакций необходимо учитывать возможность миграции и аккумуляции энергии в молекуле белка [1].

Рассмотрим бескоферментный фермент, катализирующий реакцию, которая сопровождается изменением энергии $\varepsilon_0 = 5 \div 10$ *ккал·моль*$^{-1}$, т. е. $0{,}3 \div 0{,}7 \cdot 10^{-12}$ *эрг*. Обсудим в первую очередь возможность миграции энергии ε_0 на расстояния порядка размеров молекулы без существенной диссипации и возможность сохранения на некоторое время этой энергии в системе. Миграция может происходить в виде одного кванта с энергией ε_0 — экситона, фонона или электрона (если вместе с энергией мигрирует заряд). С другой стороны, энергия может мигрировать в виде большого числа квантов (N), энергия каждого из которых $\varepsilon_i \simeq \varepsilon_0/N$ много меньше ε_0. Одноквантовая миграция энергии уже рассматривалась многими авторами, и здесь мы ее рассматривать не будем.

---

[1] При конформационных переходах типа спираль — клубок или, в более общем случае, в процессах, сопровождающихся фазовыми переходами первого рода, существенную роль играют энтропийные члены. Здесь будут рассмотрены только бездиссипативные деформации, не сопровождающиеся изменением энтропии. Интерес поэтому представляют изменения энергии, а не энтропии. Термодинамический аспект проблемы обсудим ниже.

Бездиссипативная миграция энергии в виде большого числа квантов возможна, если эти кванты являются когерентными фононами малой частоты. При этом, чтобы не было диссипации, необходимо сохранение основной структуры, т. е. отсутствие разрывов связей, фазовых переходов и т. п. Однако распространение большого числа когерентных фононов представляет собой не что иное, как механические деформации тела. Таким образом, и с этой точки зрения появляется необходимость рассмотреть молекулу белка как механическую деформируемую систему. С этой точки зрения ферментативная реакция сопровождается специфической упругой деформацией белка, а энергия, необходимая для каталитического акта, запасается в виде энергии упругих деформаций. Другими словами, белок работает как «машина»; необходимая деформация молекулы субстрата осуществляется за счет специфического изменения формы молекулы белка и, в частности, активного центра. Энергия при этом запасается в виде энергии растяжения или сжатия отдельных «пружин», т. е. в виде упругих деформаций отдельных участков белка-фермента [1]. Для дальнейшего важно лишь, чтобы механическая энергия по порядку величины была близка ε_0.

Исходя из предположения о накоплении энергии ε_0 в виде энергии упругих деформаций, произведем оценку размеров молекулы белка. Используем для этого формулу упругой деформации

$$\varepsilon_0 = SL\Delta_0^2 E, \tag{1}$$

где S — поперечное сечение, L — продольный размер; Δ_0 — относительная деформация; E — жесткость. Значения, которые мы попытаемся получить здесь, естественно, будут претендовать только на оценку порядка величины. Поэтому неточность оценки (и ошибки) в 2—3 раза не может, как нам кажется, иметь в данном случае большое значение.

1. Пусть молекула белка спирализована почти полностью. Оценим длину спирали, точнее, суммарную длину спирализованных участков, если они перемежаются сравнительно небольшими неспирализованными участками. Предельную величину упругой деформации, приходящейся на один шаг α-спирали (l = 5,6 Å), можно оценить как 0,2 — 0,3 Å [2], и соответственно относительная деформация будет $\Delta_{0,\,max} = 0{,}04$. Жесткость может быть принята равной $E = 10^{10}$ *эрг* · *см*$^{-3}$. Эта величина характерна для многих материалов, у которых основные силы сцепления являются водородными или вандерваальсовыми (лед, дерево и т. п.). По оценке

---

[1] Поскольку деформации малы, их можно рассматривать как специфические изменения конформации, не сопровождающиеся заметным изменением спиральности и других показателей, характеризующих фазовое состояние.

[2] Это соответствует сокращению межатомных расстояний O — O и N — O в OH..O и NH..O по сравнению с суммой соответствующих вандерваальсовых радиусов.

Пасынского [8], модуль упругости E для белков составляет величину того же порядка ($E = 0,75 \cdot 10^{10}$ *эрг* $\cdot$ *см*$^{-3}$).

Относительно эффективного диаметра α-спиральных структур возможно сделать несколько предположений. Если считать, что энергия ε_0 распределяется между группами основного полипептидного хребта, связанными водородными связями, а другие силы сцепления отсутствуют, то следует взять величину радиуса основного хребта α-спирали $r_0 = 2,5$ Å. В этом случае $S = \pi r_0^2 = 18 \cdot 10^{-16}$*см*^{2}, из (1) получим

$$L \gtrsim \frac{\varepsilon_0}{S\Delta_{0,\max}^2 E} \simeq (1 \div 2) \cdot 10^3 \text{ Å}. \quad (2)$$

Если же энергия распределяется в виде упругих деформаций боковых групп аминокислотных остатков, связанных вандерваальсовыми связями, то в качестве эффективного радиуса следует принять величину $r_0 = 5$ Å [11, 17]. В этом случае $L \gtrsim 250 - 500$ Å. Если же в упругих деформациях принимает участие и гидратная оболочка, то можно принять $r_0 = 10$ Å; в этом случае $L \gtrsim 70 - 150$ Å.

Длина α-спиральной структуры $L = 10^3$ Å существенно превышает размеры реальных белков-ферментов, что свидетельствует о неправомерности пренебрежения всеми силами, кроме межпептидных водородных связей. Оценки длины L с учетом других сил взаимодействия уже лучше согласуются с данными о некоторых белках с высокой степенью спирализации.

2. Рассмотрим глобулярную структуру, которая стабилизируется за счет водородных и вандерваальсовых сил, причем последние, по-видимому, играют бо́льшую роль. Будем считать, что молекула компактна и выполняется принцип максимального внутримолекулярного насыщения сил сцепления. В этом случае для модуля E можно принять использованные ранее значения. Точная оценка максимальной относительной деформации в данном случае является более трудной. Однако для глобулы в целом Δ_0 не может быть много больше $\Delta_{0,\max} = 0,04$. В противном случае начнется разрыв водородных связей, жесткость уменьшится и может наступить явление текучести. Поэтому и в данном случае можно принять для оценок значение $\Delta_{0,\max} = 0,04$.

Поперечные размеры глобулы по порядку величины близки к продольным размерам, и формулы (1) и (2) принимают вид

$$\varepsilon_0 = L^3\Delta_0^2 E; \quad L \gtrsim \sqrt[3]{\frac{\varepsilon_0}{\Delta_0^2 E}}. \quad (3)$$

Отсюда размер глобулы $L \gtrsim 25 - 50$ Å. По порядку величины эти данные согласуются с оценками эквивалентных радиусов многих глобулярных белков: $R_э = 25 \div 50$ Å [9, 14]. Аналогично можно оценить радиус глобулы, имеющей форму сферы или эллипсоида

вращения. Размеры сферической глобулы при этом $L_{сф} = 40 \div 70$ Å, а для эллипсоида вращения с отношением осей $^1/_4$ большая ось равна $L_{эл} = 80 \div 240$ Å. Таким образом, полученные оценки размеров молекулы белка в этом случае не противоречат экспериментальным данным.

3. Рассмотрим теперь случай больших деформаций: $\Delta_0 \sim (1 - \Delta_0)$, т. е. $\Delta_0 \sim 0{,}5$. Это значит, что при сжатии остаточные размеры немного меньше исходных, т. е. не происходит сжатия структуры «в лепешку»; бо́льшие деформации рассматривать не имеет смысла. Заранее можно сказать, что такие сильно деформируемые молекулы или участки молекул должны обладать меньшей жесткостью. Исходя из величины участка $L = 1 \div 2 \cdot 10^{-7}$ *см*, с помощью формулы (3) можно оценить величину E:

$$E = \frac{\varepsilon_0}{\Delta_0^2 \cdot L^3} = 10^8 \div 10^9 \text{ эрг} \cdot \text{см}^{-3}. \qquad (4)$$

Отсюда следует, что в данном случае число водородных и вандерваальсовых связей в единице объема заметно меньше, чем в компактных структурах.

Если молекула белка включает как жесткие, так и деформируемые участки (т. е. является механически гетерогенной), то условия для выделения энергии особенно благоприятны именно в подвижных участках; при движениях энергия «стекает» в места наименьшей жесткости. Наличие таких свойств позволяет сделать предположение о больших деформациях в области активного центра.

4. Представляет интерес оценить амплитуду колебаний подвижного участка молекулы белка, если энергия равна $кT$, а не ε_0. Энергия порядка $кT$ (T — температура термостата) всегда присуща рассматриваемым степеням свободы. Поэтому искомая амплитуда $\Delta_{кT}$ будет характеризовать постоянные «дрожания» активного центра фермента. Из (2) следует, что $\frac{\Delta_{кT}}{\Delta_0} = \sqrt{\frac{кT}{\varepsilon_0}}$. При $T = 300°$ К $кT \approx 0{,}6$ *ккал* · *моль*$^{-1} \approx 0{,}03 \cdot 10^{-12}$ *эрг*; $кT/\varepsilon_0 = 0{,}1 \div 0{,}05$, откуда $\Delta_{кT} = 0{,}1 \div 0{,}15$.

Вопрос о величине $\Delta_{кT}$ имеет важное значение по целому ряду причин. Высокая специфичность фермента к субстрату достигается за счет комплементарности акцепторного участка активного центра фермента и детерминантной группы субстрата. В согласии с теорией динамического соответствия, взаимодействие фермента с субстратом должно сопровождаться их взаимной деформацией. «Дрожания» вблизи активного центра фермента должны, очевидно, ускорять процесс «узнавания» субстрата. Можно независимо оценить амплитуду этих дрожаний, необходимых для узнавания. Если размеры детерминантной группы субстрата составляют 10 Å, а радиус межмолекулярных взаимодействий — 1 Å, то амплитуда деформаций, необходимых для «поиска» нужной связи атомов или групп

атомов, приблизительно составляет $\Delta_i \simeq \frac{1\,Å}{10\,Å} \simeq 0{,}1$. Эта величина совпадает с амплитудой температурных дрожаний фермента, которая была рассчитана, исходя из механических свойств фермента в районе активного центра, что нам кажется не лишенным интереса.

5. Жесткость и размеры системы позволяют оценить скорость распространения деформации U_0 и собственную частоту колебаний ω_0; $E = \rho U_0^2$, откуда $U_0 = \sqrt{\frac{E}{\rho}}$, $\omega_0 = U_0/2\pi L$, где ρ — плотность. В компактных и жестких участках скорость распространения деформации U_0, естественно, совпадает со скоростью звука в твердых телах, т. е. по порядку величины $\simeq 10^5$ *см/сек*. Частота основного тона при этом имеет порядок $\omega_0 \simeq 10^9$ *сек*$^{-1}$ для спирализованных молекул и $\omega_0 \simeq 10^{10}$ *сек*$^{-1}$ для глобулярных структур.

Скорость распространения деформации в подвижном участке меньше скорости звука, по порядку величины она равна $(1-3)\cdot 10^4$ *см/сек*. Принимая, как и выше, размеры деформируемого участка, равными $L = (1-2)\cdot 10^{-7}$ *см*, оценим частоту: $\omega_0 = (1-5)\cdot 10^{10}$ *сек*$^{-1}$. Из оценки частот видно, что ω_0 заметно меньше молекулярных частот, но больше обычных звуковых частот.

Приведенные оценки величин показывают, что рассматриваемая (идеализированная, механическая) модель белка-фермента не является внутренне противоречивой. В качестве наиболее чувствительного метода проверки механической модели можно было бы предложить использовать эффекты, вызываемые импульсами давления с мощностью

$$W = \frac{\varepsilon_0 \omega}{L} \simeq 10^9 \div 10^{10}\ \text{эрг}\cdot\text{см}^{-2}\cdot\text{сек}^{-1}. \qquad (5)$$

С термодинамической точки зрения особенности рассматриваемой системы заключаются в следующем.

Во-первых, наличие механических степеней свободы означает, что на фоне обычного спектра распределения степеней свободы по частотам, характерного для систем, находящихся в равновесном (термодинамическом) состоянии, имеются дополнительные степени свободы, связанные со спецификой структуры, т. е. с «конструкцией» молекулы. Число таких степеней свободы мало́ по сравнению с полным (возможно даже одно), но роль их велика. Уместно провести аналогию с механической машиной; число конструктивных степеней свободы в машинах, как правило, невелико (возможна одна) и во всяком случае гораздо меньше полного числа возможных степеней свободы ($3N$ степеней свободы, где N — число атомов, из которых состоит машина). Однако в процессе работы главную роль играют именно «конструктивные» степени свободы.

Заметим, что в системе, находящейся в истинном термодинамическом равновесии, таких выделенных степеней свободы не должно

быть[1]. В этом смысле любая конструкция является системой, далекой от термодинамического равновесия.

Во-вторых, важно, что энергия, заключенная в этих степенях свободы, даже если она и больше, чем $кT$, диссипирует медленно, т. е. процесс релаксации и равномерного распределения характеризуется большими временами. Время релаксации должно определяться не только термодинамикой, но и конструктивными особенностями системы.

Отсюда следует, что применение термодинамики равновесных систем к объекту в целом невозможно. Однако после выделения конструктивных степеней свободы и обсуждения их свойств применение термодинамики к остальным степеням свободы вполне оправдано.

Положение здесь аналогично обычной ситуации в механике: термодинамика применяется к описанию процессов в рабочем теле, а конструктивные особенности машины заранее выделяются и рассматриваются отдельно. Различие состоит только в том, что в тепловой машине время релаксации механических степеней свободы считается бесконечным (это время амортизации машины). В рассматриваемом случае это время может играть существенную роль.

Выясним теперь, каким образом специальные степени свободы могут быть использованы для понижения барьера реакции. Рассмотрим реакцию, в ходе которой выделяется энергия ε_i', и высота активационного барьера которой равна ε'' (рис. 1, кривая *а*). При присоединении детерминантного участка субстрата к молекуле фермента выделяется энергия ε_i. При наличии обсуждавшихся выше механизмов энергия может передаваться без потерь в каталитический участок активного центра. В результате состояние этого участка изменяется (рис. 1, кривая *б*) и высота барьера при этом снижается. Можно рассматривать два предельных случая.

Первый вариант соответствует по существу энергетическому описанию динамического соответствия фермента и субстрата по Кошланду, когда величины ε_i и ε'' приблизительно равны ($\varepsilon_i \simeq \simeq \varepsilon''$), так что $\varepsilon'' - \varepsilon_i \ll \varepsilon''$. Оставшийся барьер невелик и имеет место большой выигрыш в скорости. После окончания каталитического акта выделяется энергия ε_0 и происходит десорбция продуктов реакции как с детерминантного, так и с каталитических участков активного центра.

Второй вариант соответствует случаю, когда $\varepsilon_i \ll \varepsilon''$ и динамическое соответствие не обеспечивает большого выигрыша в скорости. В этом случае допустимо рассматривать гипотезу, согласно которой выделяющаяся в результате каталитического акта энергия может запасаться в молекуле белка, сохраняться достаточно долго и использоваться для преодоления барьера в следующем акте. Эта

[1] Если машина приводится в термодинамическое равновесие, все атомы распределяются хаотически, конструкция с ее особыми степенями свободы перестает существовать.

гипотеза высказывалась ранее в работах Бауэра [1] и Кобозева [5]. Был предложен термин «рекуперации» энергии (Кобозев), обозначающий запасание ее на достаточно долгое время. В работе Лихтенштейна [7] рассматривался по существу тоже процесс рекуперации на основе конкретного механизма — перехода спирали в клубок. Нам кажется, однако, что для рекуперации механизм фазовых переходов не очень выгоден, поскольку он сопровождается диссипацией. Более благоприятным для рекуперации энергии представляется механизм упругих деформаций, и мы рассмотрим явление рекуперации с этой точки зрения.

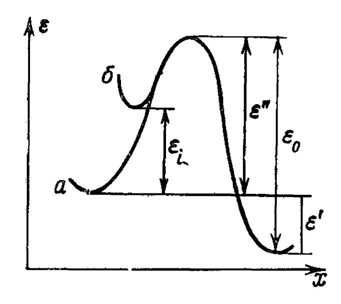


Рис. 1. Энергетические кривые для участка субстрата, изменяющегося в ходе реакции

а — без учета энергии сорбции ε_i; *б* — с учетом ε_i.

По оси ординат — внутренняя энергия ε; по оси абсцисс — обобщенная координата реакции (например, расстояние между атомами в расщепляющейся связи)

Молекула белка должна характеризоваться двумя энергетическими уровнями (I и II), причем более высокий (отстоящий от самого низкого на величину ε порядка ε_0) является долгоживущим. Это можно пояснить с помощью соответствующей энергетической кривой (рис. 2). Время жизни комплекса в возбужденном состоянии определяется двумя процессами: распадом на продукты реакции и фермент (время распада зависит от высоты барьера ε_1'') и переходом в низшее состояние (время этого перехода τ_p зависит от высоты барьера ε_1'). Однако первый из этих процессов сопровождается выделением большой энергии ε_0, которая в соответствии с высказанной гипотезой идет на «зарядку» фермента, т. е. фермент остается в возбужденном состоянии II (рис. 2, кривая *б*), после присоединения молекулы субстрата комплекс снова оказывается возбужденным. Таким образом, время жизни в этом состоянии определяется только переходом через барьер ε_1'. Эффективность работы фермента в возбужденном состоянии зависит от концентрации субстрата: при большей концентрации субстрата, когда время между двумя последовательными столкновениями молекул субстрата с ферментом мало, большинство молекул работает в возбужденном режиме:

$$\tau_s = (v\sigma s)^{-1} \ll \tau_p \qquad (6)$$

(здесь v — подвижность, σ — сечение взаимодействия субстрата с ферментом и s — концентрация субстрата).

Отметим, что для такого режима «выгодны» субстраты, у которых детерминантный и атакуемый участки не совпадают и отделены

друг от друга и поэтому могут присоединяться независимо. Действительно, присоединение детерминантной группы следующей молекулы субстрата может происходить до каталитического превращения предыдущей молекулы. Это повышает вероятность присоединения субстрата к ферменту и существенно уменьшает время τ_s.

При низкой концентрации субстрата большинство молекул фермента находится в низшем состоянии, и барьер преодолевается обычным образом, за счет флуктуаций. Это медленный режим. Отсюда следует, что быстрый режим работы фермента возможен только в случае, если отношение концентраций начальных и конечных продуктов существенно отличается от равновесного. При приближении к равновесию концентрация субстрата падает[1] и фермент переключается на медленный режим.

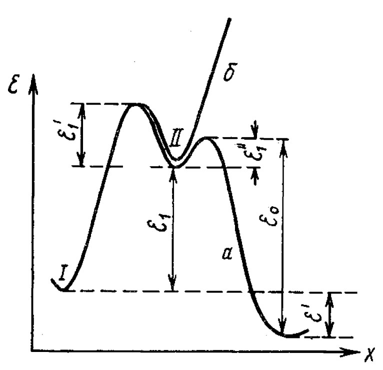


Рис. 2. Энергетические кривые для фермент-субстратного комплекса *а* и для молекулы фермента *б*
Координаты те же, что и на рис. 1

Обратимся для иллюстрации снова к механической модели. Предположим, что один из спиральных участков находится в сжатом состоянии (продольно сжатый стержень). Как известно, такое состояние неустойчиво и стержень выгибается в какую-нибудь сторону. Имеются два устойчивых положения равновесия. В общем случае одно из положений обладает избытком энергии, хотя и является устойчивым. При спуске этой «заведенной» пружины ее энергия по системе рычагов может передаваться к активному центру и вызывать необходимую деформацию субстрата.

В заключение обсудим некоторые эффекты, характерные для рассматриваемой системы. В основном они связаны с кинетикой процесса.

Во-первых, зависимость скорости реакции от концентрации субстрата должна отличаться от михаэлисовой. При низкой концентрации преобладает медленный режим, при высокой — быстрый. Кривая зависимости dP/ds от s будет иметь сигмоидный характер [2].

---

[1] Здесь мы рассматриваем только экзотермические реакции. Для эндотермических реакций рассматриваемый быстрый режим работы, по-видимому, невозможен.

[2] Обычно такой характер зависимости возникает в случае реакции высокого порядка (по субстрату). В данном случае аналогичная зависимость имеет место и при взаимодействии одной молекулы субстрата с ферментом.

Во-вторых, даже при большой концентрации субстрата в начальный момент времени все молекулы фермента «разряжены». В возбужденное состояние они могут перейти только за счет флуктуаций. Поэтому некоторое время фермент будет работать в медленном режиме. Следовательно, зависимость скорости реакции от времени также будет иметь сигмоидную форму, т. е. должен наблюдаться лаг-период [1].

В-третьих, в рассматриваемой модели работа фермента может протекать в колебательном и даже в автоколебательном режиме. Это связано с наличием двух состояний фермента: возбужденного и невозбужденного.

Отметим еще раз, что предлагаемая схема отнюдь не может претендовать на универсальность. Из изложенного ясно, что в «возбужденном» режиме могут работать только ферменты, катализирующие реакции с большим энерговыделением и в условиях, далеких от равновесия, т. е. при избытке исходных, богатых энергией веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бауэр Э.* Теоретическая биология. Изд. «ВИЭМ», 1935.
2. *Браунштейн А. Е., Карпейский М. Я.* и *Хомутов Р. М.* Сб. «Ферменты». Изд-во «Наука», 1964, 237.
3. *Волькенштейн М. В.* Сб. «Молекулярная биология. (Проблемы и перспективы)». Изд-во «Наука», 1964, 172.
4. *Волькенштейн М. В.* Молекулы и жизнь. Изд-во «Наука», 1965.
5. *Кобозев Н. И.* ЖФХ, 1947, **21**, 1414.
6. *Кошланд Д.* Сб. «Горизонты биохимии». Изд-во «Мир», 1964; 202.
7. *Лихтенштейн Г. И.* Биофизика, 1966, **11**, 24.
8. *Пасынский А. Г.* Белки, их специфические свойства. Киев, Изд-во АН УССР, 1955, 144.
9. *Тенфорд Ч.* Физическая химия полимеров. Изд-во «Химия», 1965.
10. *Шноль С. Э.* Настоящий сборник, стр. 22.
11. *Штрауб Ф. Б., Сабольчи Г.* Сб. «Молекулярная биология. (Проблемы и перспективы)». Изд-во «Наука», 1964, 182.
12. *Engelhard A.* Advances Enzymol., 1946, **6**, 147.
13. *Linderstrom-Lang K., Schellman J.* In: «The Enzymes», v. 2, N. Y., 1950, 113.
14. *London M., McHugh R., Hudson P. B.* Arch. Biochem. and Biophys., 1958, 73, 72.
15. *Moelwyn-Hughes E. A.* In: «The Enzymes», v. 1, 1950, N. Y., p. 287.
16. *Poling L.* J. Amer. Chem. Soc., 1940, **62**, 279.
17. *Poling L., Corey R.* Proc. Roy. Soc., B 1953, **141**, 10.

---

[1] Под лаг-периодом здесь подразумевается интервал (участок сигмоидной кривой), в котором не только скорость, но и ее производная малы. В обычном же случае производная скорости по времени отлична от нуля даже в начальный момент времени.

О КОЛЕБАНИЯХ В ТЕМНОВЫХ РЕАКЦИЯХ ФОТОСИНТЕЗА

Д. С. ЧЕРНАВСКИЙ, Н. М. ЧЕРНАВСКАЯ

Физический институт им. П. Н. Лебедева АН СССР, Москва

В статье мы рассмотрим теоретические работы, посвященные колебаниям интенсивности фотосинтеза. Фотосинтез самым непосредственным образом связан с освещенностью, которая в естественных условиях периодически (период равен суткам) меняется. Естественно предположить, что и внутренние процессы обладают своим ритмом, как-то синхронизированным с периодическим внешним воздействием. В этом случае внутренний ритм должен иметь период порядка суток или нескольких часов. Представляет интерес вопрос о возможном происхождении и природе этого внутреннего ритма. Мы рассмотрим конкретный механизм процесса.

Теоретическая информация, которую можно получить из общих соображений о двух состояниях клетки (возбужденном и спокойном, или светолюбивом и тенелюбивом), подробно обсуждалась уже во многих работах [6, 9, 11, 12, 38, 39].

Последнее время некоторые исследователи указывают на возможную связь этого ритма с кинетикой ферментативных реакций темновых стадий фотосинтеза — цикла Кальвина [51, 69]. Мы рассмотрим главным образом работы, опирающиеся на конкретный механизм. Необходимо оговорить, что ритм темновых реакций фотосинтеза не эквивалентен циркадному суточному ритму ряда других физиологических процессов, таких, как движение листьев и цветков, митоз (см. наст. сб., стр. 351). В последнем случае в осуществлении ритма принимает участие весь организм, причем важную роль играют процессы на генетическом уровне. В этом случае период внутреннего ритма слабо зависит от внешних условий и равен суткам. Ритм плохо синхронизуется (слабо затягивается) периодической освещенностью. При рассогласовании периодов уже на 10% наступают патологические явления [7].

С другой стороны, ритм, связанный с циклом темновых реакций фотосинтеза, обладает иными свойствами. Период его, по-видимому, существенно меньше суток, но он хорошо синхронизируется внешней периодической освещенностью.

Эти ритмические процессы, разумеется, связаны друг с другом, но происхождение их различно. Мы рассмотрим только первый — чисто фотосинтетический.

Рассмотрим следующие вопросы.

1. Некоторые принципиальные проблемы построения математических моделей темновых процессов.

2. Факторы, определяющие период колебаний.

3. Поведение системы при периодическом внешнем воздействии.

В заключение обсудим некоторые наиболее характерные, на наш взгляд, эксперименты, освещенные в литературе.

Некоторые принципиальные вопросы построения математических моделей фотосинтеза

Все имеющиеся исследования, посвященные кинетике темновых реакций фотосинтеза, основываются на цикле Кальвина или его модификациях. Насколько это правильно, обсудим ниже.

В одной из первых работ этого направления была рассмотрена простейшая модель, описываемая тремя линейными уравнениями [46]. Цикл Кальвина был разбит на три группы соединений и между ними учтены простейшие связи

$$\begin{aligned}\frac{dG}{dt} &= C_0 k_1 + k_{rs} R - k_{gs} G,\\ \frac{dR}{dt} &= k_{gr} S - k_{rg} R,\\ \frac{dS}{dt} &= k_{rs} G - (k_{0r} - k_0)\cdot S,\end{aligned} \qquad (1)$$

где R — концентрация рибулезы; G — концентрация фосфоглицериновой кислоты (ФГК); S — концентрация остальных сахаров. Приток ФКГ здесь представлен постоянным членом $C_0 k_1$. Строго говоря, эта модель противоречит циклу Кальвина, так как в последнем приток зависит от содержания акцептора — рибулезодифосфата (R). Модель применялась для описания кинетики внедрения метки и давала в некоторых случаях сходные с экспериментом кривые. Более содержательные выводы или какие-либо интересные предсказания на основе этой модели сделаны не были.

В 1960 г. Дамьянович [52] рассмотрел модель из девяти нелинейных уравнений, напи●анных в полном соответствии с циклом Кальвина. Модель исследовалась на аналоговой машине. Получилась она слишком сложной и содержала много коэффициентов. Воспроизвести какие-либо характерные черты процесса и исследовать вопрос о колебаниях при этом не удалось. Причина, как нам кажется, заключалась в следующем: в работе не было проведено предварительного анализа особых точек и стационарных состояний процесса, не привлек к себе внимания тот факт, что в написанной системе стационарным является состояние, в котором все концентрации равны нулю. В силу того, что цикл Кальвина замкнут, начальный продукт — акцептор — сам регенерируется; отсюда — правые части системы уравнений не содержат членов нулевого порядка и состояние, при котором все концентрации равны нулю, является стационарным. При конкретном наборе коэффициентов, исследовавшихся на машине, другие стационарные состояния отсутствуют. Ясно, что при таком подходе описать процесс невозможно.

В целом из работы можно сделать следующий вывод. Работать с системами высокого порядка бессмысленно. При анализе уравнений, как правило, оказывается, что систему можно редуцировать

и без большой потери информации свести к системе низкого порядка. Физическая причина этого — разница в скоростях отдельных процессов. Кинетику определяют процессы, идущие с наименьшей скоростью.

Колебательные процессы, связанные с циклом темновых реакций, уже рассмотрены нами в работах [32, 42, 43]. В этих работах за основу принят цикл Кальвина. Однако система кинетических уравнений была редуцирована и число их сокращено до двух. В качестве независимых переменных выбраны концентрации c_3 (триозы) и c_6 (гексозы). Остальные выражались через них алгебраически. Система уравнений имела следующий вид:

$$\frac{dc_3}{dt} = \alpha_1 c_3^2 - \alpha_2 c_3 c_6 + \alpha_0, \qquad (2а)$$

$$\frac{dc_6}{dt} = \beta_1 c_3^2 - \beta_2 c_6^2 - \beta_3 c_3 c_6. \qquad (2б)$$

Как получились эти уравнения? В цикле Кальвина основная часть реакций, за исключением первичной фиксации CO_2 на рибулезе, бимолекулярна. Это значит, что в кинетические уравнения будут выходить либо квадраты концентраций промежуточных продуктов, либо их произведения. Поэтому уравнения содержат почти полный набор членов такого типа. Некоторые члены отсутствуют, например, член c_6^2 для уравнения (2а), так как ему соответствует образование или убыль триозы в результате взаимодействия двух гексоз, что, разумеется, невозможно. Численные величины коэффициентов выбирались с учетом стехиометрических соображений. Следует здесь же подчеркнуть, что им трудно придавать абсолютное значение. При модернизации или изменении цикла переменные будут иметь другой химический смысл и соответственно изменятся коэффициенты α и β.

Необходимо отметить два важных отступления от цикла Кальвина или точнее дополнения, которые пришлось сделать при выводе уравнений.

1. Был введен член α_0, описывающий прибыль этого продукта в результате других процессов, биохимически сходных (дыхания, гликолиза). Введение его диктовалось следующими обстоятельствами. Нетрудно убедиться, что и без этого члена точка ($c_3 = 0$ и $c_6 = 0$) является стационарной и описывает просто отсутствие процесса. Отсюда возникает необходимость внешнего импульса для запуска процесса. (Величина α_0 должна быть малой, много меньше остальных.) Этот факт — необходимость пускового механизма — является характерным для автокаталитических процессов; он играет существенную роль и определяет многие черты кинетики процесса.

2. Сделано также предположение о том, что наряду с углеводами синтезируются и некоторые вещества нуклеотидного и белкового характера, играющие роль ферментов, переносчиков и т. п. Дру-

гими словами, было предположено, что некоторые детали аппарата фотосинтеза сами являются нестойкими веществами, строятся по мере надобности в процессе фотосинтеза и концентрация их зависит от интенсивности последнего. В связи с этим кажутся важными данные работы [69], в которой показано, что активность и содержание карбоксилазы рибулезодифосфата, обусловливающей образование ФГК в первичной стадии цикла Кальвина, зависят от интенсивности фотосинтеза и изменяются параллельно с ним. Таким образом, сделанное предположение позволило записать прибыль триозы тоже в виде квадратичного члена. Необходимость этого дополнения диктовалась тем, что без него модель давала неудовлетворительные с кинетической точки зрения результаты. В частности, практически не осуществлялись колебательные и автоколебательные режимы.

Следует отметить, что в настоящее время ряд авторов не считает цикл Кальвина единственным механизмом восстановительной фиксации CO_2. Впервые в работах Незговоровой [24, 25], а затем и других авторов [1, 8, 14, 15, 27, 30, 32, 47, 55, 56] стали накапливаться данные о том, что первичными продуктами фотосинтеза могут быть аминокислоты (аспаргиновая, аланин, глицин и др.); особенно ярко это проявляется при внесении метки во время индукционного периода [14].

Интересен тот факт, что у фотосинтезирующих бактерий аспаргиновая и глутаминовая кислоты являются единственными продуктами, в которые поступает C^{14} [57].

Высказывалась точка зрения на участие белков в процессе фотосинтеза в качестве как первичных акцепторов, так и первичных продуктов. Предполагалось, что в процессе усвоения углерода C^{14} либо входит в состав белков, либо находится в тесной связи с ними [24—26]. Это подтвердилось затем и в работах [45, 59—61]. Вещество, первично фиксирующее CO_2, было охарактеризовано как нуклеопротеид [24]. Комплекс был выделен в кристаллическом виде [24].

Незговорова высказала предположение, что в процессе темновой фиксации в фотосинтезе карбоксилируется уже аминированное соединение, т. е. при синтезе аминокислот в фотосинтезе не аминирование следует за карбоксилированием, как это полагает Кальвин, а наоборот. Удалось показать, что на пути синтеза углеводов имеют место реакции переноса азота, а именно переаминирование [41], что подтвердилось в работах [62, 63].

Таким образом, кальвиновский путь фиксации углекислоты, как было показано выше, не единственный, и наряду с ним может существовать другой — аминокислотный цикл, в котором сахара могут рассматриваться как вторичные и побочные продукты.

Особенно привлекательной кажется идея Незговоровой о том, что восстановление углекислоты и построение более сложных продуктов (сахаров, в частности) в этом цикле имеет общие черты с синтезом белков в рибосомах

(именно с участием иРНК и тРНК). Сложный комплекс [24, 26], включающий фосфорилированные пятичленные сахара и аминокислоты и образующийся в одном из первичных этапов цепи усвоения CO_2, возможно, окажется аналогичным комплексу аминокислот с тРНК.

Не исключено, что имеется два пути распада этого комплекса: 1) на карбоксилированный рибулезодифосфат, дающий затем две молекулы ФГК и другие продукты цикла Кальвина, и 2) на карбоксилированную аминокислоту, дающую начало аминокислотному циклу.

Цикл Кальвина не вполне достоверно отражает биологический характер процесса фотосинтеза. Точнее, синтез живых структур хлоропласта из неорганических соединений, согласно современным представлениям подсказывает некоторые поправки к циклу. Это подтверждается и представлениями эволюционной биохимии, согласно которым первичные процессы скорее всего начинаются образованием соединений углерода с азотом, т. е. белкового, а не углеводного характера.

Биологическое преимущество аминокислотного цикла (перед циклом Кальвина) в том, что он дает ценный субстрат для синтеза более сложных аминокислот, белков и нуклеотидов. Естественно принять, что синтезирующиеся при этом белки и нуклеотиды являются необходимыми элементами самого процесса фотосинтеза. Каково количественное соотношение между различными путями, сейчас не ясно. Вероятно, это зависит от множества факторов и, в частности, от длительности освещения.

Кажется, что в индукционном периоде (и некоторое время после него) аминокислотный путь с биологической точки зрения целесообразнее: он очень удобен для «пуска» и «разгона» фотосинтеза.

Возвращаясь к рассматриваемой нами кинетике, можно сказать, что в какой-то мере эта информация уже учтена тем дополнением к схеме Кальвина, о котором говорилось выше. Для более полного учета поправок к циклу Кальвина необходима более детальная информация о самом аминокислотном цикле и связи его со световой стадией (которая, по-видимому, должна быть теснее, чем для цикла Кальвина).

В последнее время появился ряд работ, в которых в качестве одного из первичных продуктов фотосинтеза фигурирует гликолевая кислота [58, 64, 70, 74—76]. Синтез сахаров (гексозы), по мнению авторов, осуществляется через промежуточно образующиеся глицин и серин.

Сейчас еще не ясно, является ли этот путь просто ответвлением от цикла Кальвина или представляет самостоятельную цепь реакций со своим первичным актом карбоксилирования и своим акцептором. Не ясно даже, существует ли в последнем случае регенерирующий в процессе синтеза акцептор, т. е. не решен вопрос о замкнутости предполагаемого цикла. Не выяснено также, при каких условиях этот путь дает или может давать существенный вклад. В связи с этим, нам кажется, преждевременно обсуждать, какую роль может играть этот вариант в кинетике.

Однако независимо от модернизации химической схемы важно следующее. Большинство реакций как в цикле Кальвина, так и в других схемах — ферментативные и, следовательно, обладают свойством насыщения с точки зрения уравнений кинетики. Это означает, что вместо членов типа c^2 в правых частях уравнений следовало бы писать $c^2/(k+c^2)$, где k имеет смысл константы Михаэлиса.

Данное обстоятельство существенно упрощает исследование сложных систем. Действительно, в этом случае принцип минимума (или узкого места) действует более сильно [44].

Поэтому с большим основанием можно отобрать из всех реакций наиболее медленные и принимать во внимание только их.

В уравнениях (2) ферментативный характер реакций должным образом не учтен; точнее, уравнения (2) соответствуют предположению о том, что рассматриваемые реакции далеки от насыщения.

Подводя итоги сказанному, можно заключить, что написанные уравнения являются первым шагом. Модель в дальнейшем должна усовершенствоваться как с точки зрения математической формы, так и с точки зрения учета новых биохимических данных.

Основные количественные черты модели — автоколебательный характер процесса, необходимость пускового механизма — притока продуктов извне,— по-видимому, сохранятся.

Ниже мы обсудим некоторые результаты, которые связаны с основными свойствами модели, слабо зависят от остальных деталей и поэтому кажутся нам объективными.

Период колебаний

Исследование периодических процессов на модели проводилось стандартным образом: решение системы линеаризованных уравнений представлялось в виде $X \sim e^{+\lambda t}$, и находились комплексные корни

$$\lambda = Re\,\lambda \pm i Im \lambda.$$

Период колебаний равен

$$T = \frac{2\pi}{Im\lambda}.$$

Собственно о колебаниях можно говорить лишь тогда, когда:

а) период их много меньше времени затухания (в случае устойчивого стационарного режима, т. е. при $Re\lambda < 0$)

$$T \ll \frac{1}{|Re\,\lambda|}, \quad \text{или} \quad |Im\lambda| \gg 2\pi |Re\,\lambda|;$$

б) при $Re\,\lambda > 0$ (режим неустойчив и возбуждаются автоколебания). Для исследования этого варианта строился фазовый портрет системы и применялась аналоговая электронная машина.

Рассмотрим сначала случай, в котором $Re\,\lambda < 0$, но очень мала по абсолютной величине (вблизи точки бифуркации). Удобно выбрать в качестве единиц измерения значения концентрации в стационарном режиме. Тогда коэффициенты α и β должны удовлетворять условиям $\alpha_1 - \alpha_2 - \alpha_0 = 1$ и $\beta_1 - \beta_2 - \beta_3 = 1$. Для простоты будем считать, что все коэффициенты — величины одного порядка (подробнее об этом сказано в работе [43]), за исключением α_0, о котором шла речь выше ($\alpha_0 \ll \alpha_1$). Размерность всех коэффициентов — обратное время и, следовательно, $\tau_1 \sim \alpha_1^{-1}$ представляет собой некоторое характерное для процесса время оборота цикла.

В нашем случае

$$Re\lambda = -\frac{1}{2}\left[\frac{8}{7}\frac{\beta_1}{\alpha_1} - 1 + \frac{\alpha_0}{\alpha_1}\right];$$

$$Im\lambda = \pm\sqrt{\frac{16}{7}\frac{\beta_1}{\alpha_1}\frac{\alpha_0}{\alpha_1} - (Re\lambda)^2}$$

и, следовательно, при $Re\lambda = 0$

$$T = \frac{2\pi}{Im\lambda} = 2\pi\tau_1\sqrt{\frac{\alpha_1}{\alpha_0}}.$$

Величина α_1/α_0 очень велика: она представляет собой отношение количества продуктов, циркулирующих в цикле, к количеству продуктов, поступающих извне (из дыхания, гликолиза и т. п.). Таким образом, $T \gg \tau_1$.

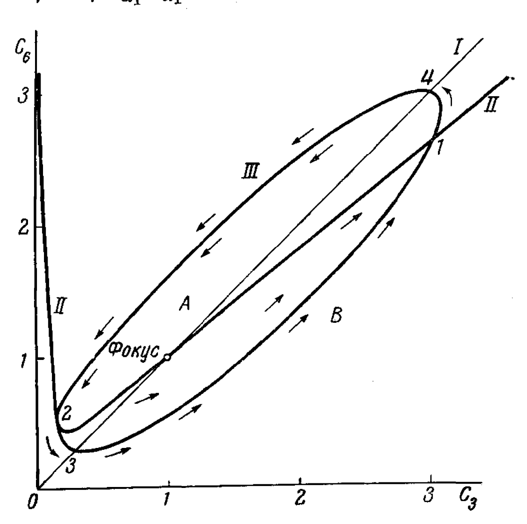


Рис. 1. Фазовый портрет системы уравнений (2)

I и *II* — линии параллельных и перпендикулярных изоклин; *III* — предельный цикл; *A* и *B* — внутренняя и внешняя области. *1—4* — точки пересечения линий *I* и *II* с *III*. Концентрации выражены в относительных единицах. Стрелкой показано направление движения

В случае автоколебаний величина периода зависит от формы цикла. В нашем случае фазовый портрет системы приводится на рис. 1. Обращает на себя внимание тот факт, что линии параллелей и перпендикуляров очень близко подходят друг к другу (угол между ними мал). Все это тоже связано с малой величиной коэффициента α_0.

Когда цикл имеет форму, изображенную на рис. 1, можно вычислить время, которое затратит изображающая точка на движе-

ние по нижней части цикла. Оно оказывается большим — порядка $(\alpha_1/\alpha_0)^{3/4}\tau_1$. Полный период, разумеется, должен быть больше этого времени. Отсюда следует, что в автоколебательном режиме полный период еще больше, чем период бифуркационного режима. Кроме того, отсюда же следует, что колебания имеют ангармонический характер: большую часть времени система проводит в области низких значений концентраций и меньшую — в области высоких.

В целом можно сказать, что период колебаний значительно больше характерного времени (примерно на два порядка).

Поскольку причины увеличения времени по сравнению с характерными константами довольно общие, хочется отметить, что и в других процессах автокаталитического характера, нуждающихся для запуска в малом притоке извне, возможен тот же эффект: периоды процессов будут значительно, на порядок или два, превышать характерные времена элементарных процессов. Это, однако, не единственная возможная причина задержек.

Чтобы сказать, какие реальные периоды (в часах или минутах) описывает наша модель, нужно оценить время τ_1, хотя бы по порядку величины. Заранее сказать это трудно, поскольку в τ_1 включено время регенерации некоторых ферментативных и транспортных систем [1]. Судить об этом времени можно на основании эксперимента по распространению радиоактивной метки.

Кинетика распространения рассчитывается на основании тех же уравнений (2); при этом нетрудно убедиться, что по порядку величины время τ_1 совпадает с временем, когда метка промежуточных продуктов (в нашем случае триозофосфата) максимальна. Воспользовавшись, например, данными работы [70], можно принять, что $\tau \approx 5-10$ мин. Можно ожидать, что порядок величины периода колебаний T будет от нескольких часов до суток.

Колебания при периодическом внешнем воздействии

Для теоретического модельного исследования этого вопроса были проведены исследования на электронной аналоговой машине. Коэффициент α_1, описывающий образование триозы, периодически менялся, что, по нашему мнению, соответствовало периодическому внешнему освещению (условию день — ночь). Были получены кривые зависимости концентрации от времени при разных соотношениях периодов внешнего воздействия и внутреннего ритма, прослежен переходный режим и исследован вопрос об оптимальном сочетании периодов.

Приведем результаты исследований.

---

[1] Во избежание недоразумений отметим, что с первого взгляда может показаться, будто время τ_1 должно быть порядка характерных времен ферментативных реакций, т. е. долей секунды. В действительности оно значительно больше.

1. Оказалось, что переходный режим достаточно длителен. Стационарный колебательный режим, т. е. режим, при котором кривые дневного хода полностью повторяются, формируется медленно — в течение 15—20 периодов. При этом амплитуда и форма кривой устанавливаются довольно быстро, однако медленно идет установление фазы[1], т. е. максимум концентрации приходится на разные часы дня. Он постепенно сдвигается от вечерних часов

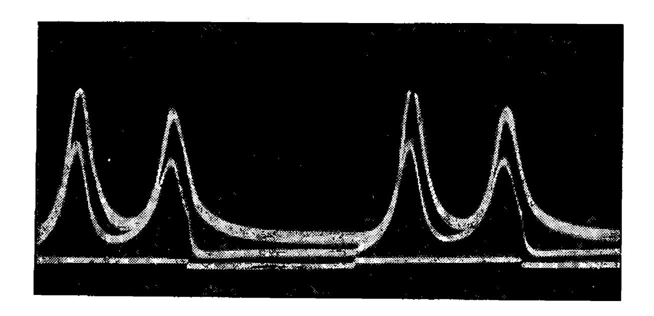


Рис. 2. Зависимость концентраций c_3 и c_6 от времени при $T_{внеш.}/T_{внутр.} = 3$

к утренним, пока не достигнет стационарного положения. С математической точки зрения причина эффекта в медленном движении изображающей точки в области малых концентраций; малые перемещения точки в этой области требуют значительного времени. Физическая причина — процесс автоколебательный и, следовательно, требует пуска и медленно разгоняется. Биологическое значение эффекта обсуждается ниже.

2. Было показано, что процесс синхронизируется внешним воздействием даже в случае различия внешнего и внутреннего ритма, т. е. при достижении стационарного режима наблюдаются колебания с периодом, равным внешнему, даже, если внутренний период вдвое короче. Кривая дневного хода имеет один максимум.

Если внутренний период составлял $^1/_3$ или $^1/_4$ внешнего, наблюдались кривые дневного хода с двумя максимумами, аналогичные кривым дневного хода с депрессией (рис. 2).

3. Для выяснения оптимального режима вычислялось количество продуктов, синтезированных в течение дня. Эта величина как функция отношения периодов представлена на рис. 3. Имеются два оптимальных режима. В одном внутренний период в 1,5 раза короче

---

[1] Эти результаты относятся к случаю, когда в начальном состоянии значения концентрации близки к нулю. То же имеет место, если концентрации вначале не нулевые, но фаза внутреннего ритма сильно отличается от фазы в стационарном режиме. Переходный период значительно короче, если фаза начального состояния близка к стационарной.

внешнего, кривая дневного хода при этом имеет один максимум; в другом — внутренний период в 3 раза короче (кривая дневного хода с двумя максимумами и депрессией). Тот факт, что внутренний период короче внешнего, тоже связан с автокаталитичностью процесса и необходимостью его разгона. Отметим, что конкретным цифрам нельзя здесь придавать большого значения по причинам, уже изложенным. Необходимо только подчеркнуть качественные, объективные, зависящие от основных положений модели, результаты: медленный вход в режим и то, что в оптимальном режиме внутренний период заметно короче внешнего.

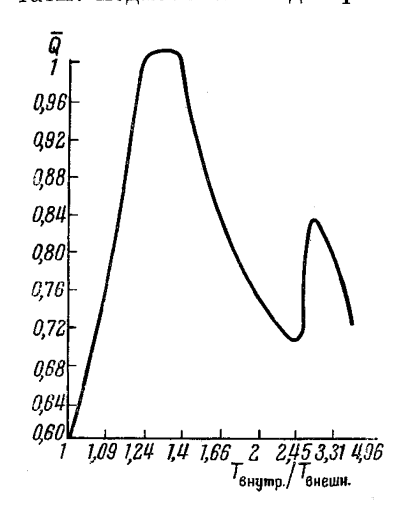


Рис. 3. Зависимость суточной продуктивности $\overline{Q}$ от соотношения периодов внутреннего ($T_{внутр.}$) и внешнего ($T_{внешн.}$) ритма

Суточная продуктивность выражена в условных единицах

Экспериментальных данных о колебаниях фотосинтеза накоплено очень много, однако «чистых» экспериментов, в которых были бы исключены побочные эффекты, к сожалению, мало. Поэтому подробного обзора экспериментальных данных мы приводить не будем, ограничиваясь лишь ссылками на наиболее характерные, как нам кажется, эффекты.

При сравнении результатов, полученных на моделях с биологическим экспериментом, необходимо учитывать некоторые детали.

Кинетика фотосинтеза у высших растений зависит от ряда побочных факторов: работы устьичного аппарата, транспирации, теплового режима и других, которые в теоретической модели учесть трудно.

Более благоприятным в этом смысле кажется изучение фотосинтеза водорослей. Однако у одноклеточных водорослей, как правило, период деления мал (порядка суток) и это, разумеется, влияет на кинетику темновых процессов [9, 38, 54].

Исследования колебаний фотосинтеза на многоклеточных водорослях нам неизвестны.

С высшими растениями возможна другая трудность. Определение собственных периодов внутреннего ритма было бы желательно провести при долговременных измерениях фотосинтеза в условиях непрерывного освещения. Однако последнее может вызвать ряд побочных патологических эффектов: например, у высших растений отмечаются выцветание и разрушение хлорофилла [2, 31].

Отсюда следует, что при сравнении теоретических результатов с экспериментом можно надеяться лишь на сугубо качественное согласие.

Специальных экспериментов для изучения движения фазы в переходных режимах не ставилось. Эти эксперименты, хотя и несложны, но требуют длительного и точного измерения фотосинтеза (в течение нескольких десятков периодов). По некоторым косвенным данным [29, 48, 50] можно предполагать, что фаза смещается медленно. Нам кажется, что этот эффект заслуживает более пристального изучения, поскольку он может оказаться важным в связи с проблемой фотопериодизма. Речь идет о том, что зацветание растений и образование репродуктивных органов зависят от характера периодического освещения. Этому вопросу посвящена обширная литература (см. настоящий сборник, стр. 351). Можно предположить, что эффект связан с совпадением определенных фаз фотосинтеза и внутреннего ритма, характерного для репродуктивных органов [1]. В связи с этим ясно, что медленное установление по фазе или движение фазы в течение дня в переходный период могут определить время зацветания.

Было бы интересно экспериментально проследить, имеет ли место эффект движения фазы кривой дневного хода фотосинтеза при перенесении растений в несвойственные режимы, насколько он ярко выражен и коррелирует ли он с зацветанием.

Для выяснения величины собственного периода необходимы эксперименты при постоянном освещении. Этому вопросу посвящены работы групп Шена [66, 67] и Беликова [3—5, 23] на высших растениях и работы [7, 38, 39, 69] с одноклеточными водорослями. Кроме того, есть отдельные исследования фотосинтеза при непрерывном освещении [29, 71—73].

Во всех работах наблюдались затухающие колебания — регистрировалось несколько периодов. Это можно было бы интерпретировать двояко: во-первых, возможно, что не достигались условия автоколебательного режима; во-вторых, вероятно, что при постоянном сильном свете возникали патологические эффекты. Последнее кажется более правдоподобным.

При отсутствии устойчивых автоколебаний о собственном периоде можно судить по ответу системы на внешнее возбуждение или на перенесение в другие условия.

Беликов и Моторина [3] выращивали растения при разном чередовании света и темноты (свет — 16, темнота — 8; свет — 12, темнота — 12) и затем переносили их в условия непрерывного освещения. На 3—4-е сутки непрерывного освещения наблюдалось учащение ритма. В работе [5] возмущающим фактором служило добавление глюкозы в питательный раствор. На фоне постоянного

---

[1] Эти соображения были высказаны А. А. Ничипоровичем в частной беседе.

уменьшения фотосинтеза можно было заметить несколько четких колебаний с периодами в несколько часов [1]. Эти результаты могут свидетельствовать о том, что период исследовавшегося собственного ритма меньше суток. Аналогичный вывод делается и в работе [54]. Данные эксперимента качественно согласуются с полученными на модели.

В работе [66] наблюдались колебания при предварительном затенении растений. Период колебаний — порядка суток. Возможно, что эти результаты не отражают естественного, собственного периода, поскольку затенение — не вполне естественная предыстория для растения.

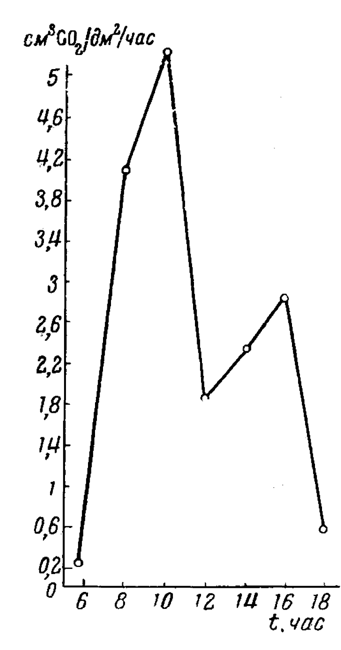


Рис. 4. Суточный ход фотосинтеза (по данным [75])

По оси ординат — интенсивность поглощения CO_2; по оси абсцисс — время суток

В целом, нам кажется, что вопрос о том, какова величина внутреннего (собственного) периода фотосинтеза (сутки или меньше), экспериментально еще не решен.

Полуденной депрессии посвящена обильная литература, однако полной ясности пока еще нет. Эффект снижения фотосинтеза в полуденные часы наблюдался обычно в естественных условиях. Типичные кривые приведены на рис. 4.

Выяснено, что депрессия зависит от фотопериодического типа растения. У короткодневных она выражена более резко [16, 18 — 21], у длиннодневных часто отсутствует [10, 13]. Депрессия связана и с интенсивностью света — при большой освещенности она характеризуется более крутыми кривыми [36, 37]. Депрессия зависит и от расположения листа на растении (у периферических листьев она проявляется в то время, как у листьев, примыкающих к цветку, отсутствует [28]). Величина депрессии у зрелых растений меняется в процессе онтогенеза; в конце лета и осенью депрессия, судя по ряду работ [26, 36, 37], не наблюдается.

В качестве возможных причин депрессии обсуждались следующие.

А. Деятельность устьичного аппарата.

Б. Торможение за счет накопления ассимилятов.

[1] С точки зрения обсуждавшейся модели, этот эксперимент интерпретировать трудно: добавление глюкозы должно отразиться на параметрах, однако с какой скоростью и как они должны меняться, заранее сказать нельзя.

В. Перегрев растения в полуденные часы.

Г. Проявление внутреннего ритма, период которого заметно меньше суток. С нашей точки зрения, это не что иное, как реализация высказанного в свое время Костычевым мнения [20] о возможной связи депрессии с «протоплазматическим» фактором.

Последний пункт кажется нам наиболее привлекательным в связи с результатами модельных опытов, о которых шла речь выше.

Остановимся несколько подробнее на перечисленных причинах полуденной депрессии.

А. Параллельные измерения интенсивности фотосинтеза и ширины устьичной щели показали, что корреляция между ними наблюдается отнюдь не всегда; в ряде случаев имеется антикорреляция: максимуму фотосинтеза соответствует минимальная ширина щели [17, 68]. Выяснено также, что устьичные движения имеют свой эндогенный ритм, обусловленный тепловым и водным режимом [49, 68], в связи с чем в полуденные часы устьица могут быть открыты, а интенсивность фотосинтеза тем не менее минимальна. В целом движения устьиц, несомненно, влияют на форму кривой дневного хода фотосинтеза и, в частности (в случае антикорреляции), могут сглаживать ее. Причиной депрессии этот эффект, по-видимому, быть не может.

Б. Если депрессия — результат переполнения ассимилятами, то минимуму фотосинтеза должно отвечать максимальное содержание сахаров и других продуктов. Параллельный анализ содержания и состава ассимилятов проводился в ряде работ [34, 40, 65], но результаты были нечеткие. В ряде работ последнего времени [35,53] получены довольно убедительные данные о том, что минимуму фотосинтеза соответствует минимальное содержание сахаров и других возможных продуктов фотосинтеза. Нам кажется, что эти данные соответствуют последнему предположению (о проявлении внутреннего ритма) и противоречат гипотезе о переполнении листа ассимилятами во время полуденной депрессии.

В. В ранних работах Костычева, его учеников и сотрудников был сделан вывод о том, что перегрев не может быть причиной депрессии, поскольку они наблюдали этот эффект без существенных изменений температуры. Однако в более поздних работах были получены данные о том, что депрессия отсутствует, если температуру растения поддерживать (с большой точностью) постоянной. Не исключено, что данный результат связан с влиянием побочных факторов. Например, для поддержания температуры растения постоянной при высоком освещении, интенсивной работе светового аппарата и слабой работе темновых стадий необходима интенсивная транспирация и, следовательно, широко открытые устьица. Это может, разумеется, нивелировать кривую дневного хода фотосинтеза. В целом вопрос о перегреве листа нам кажется открытым.

Г. Кривые дневного хода, полученные на модели, уже приводились. Их общий характер (именно то, что второй максимум ниже

первого) согласуется с экспериментальными результатами. Данные работы [53] о корреляции между содержанием ассимилятов и интенсивностью фотосинтеза также согласуются с этой гипотезой, поскольку в модельных кривых содержание всех продуктов практически совпадает.

Важно, что с теоретической точки зрения оптимальным режимам соответствует кривая либо с одним максимумом, либо с двумя. Промежуточные случаи соответствуют меньшей продукции и поэтому должны реализоваться реже. Экспериментально промежуточные случаи практически не наблюдались.

Однако окончательные выводы о природе депрессии, как нам кажется, делать преждевременно.

Решающим экспериментом, с нашей точки зрения, было бы изучение депрессии на многоклеточных водорослях. В этом случае можно было бы практически исключить три первые возможности и ответить на вопрос о связи депрессии с ритмами темновых процессов.

Заключение

В теоретическом аспекте особенность рассматриваемого колебательного процесса состоит в том, что он — автокаталитический и нуждается в пусковом механизме. Следствия этого следующие.

1. Большая (по сравнению с характерными временами) величина периода.

2. Релаксационность колебаний, в частности, то обстоятельство, что концентрации как акцепторов, так и продуктов изменяются практически синфазно.

3. Медленное установление фазы при переходе от одного режима к другому.

4. Адаптабельность колебаний, т. е. факт, что колебания легко синхронизуются или затягиваются периодическим внешним воздействием даже при большой разности периодов.

5. Оптимальными являются режимы, в которых внутренний период меньше (и даже существенно меньше) суток — периода внешнего воздействия.

Из экспериментальных данных можно извлечь следующее.

1. Собственные колебания с периодом от нескольких часов до суток в фотосинтезе есть, хотя автоколебаний и не зарегистрировано.

2. Период собственных колебаний, как правило, меньше суток и зависит от многих факторов.

3. Содержание различных продуктов изменяется синфазно.

Эти данные в целом подтверждают теоретические выводы, однако о полном совпадении говорить еще рано — нужна дополнительная экспериментальная и теоретическая работа.

Можно проследить тенденцию, характерную как для экспериментальных, так и для теоретических работ: начинают с изучения

колебаний фотосинтеза, но затем переключаются на исследование других процессов (индукционного периода, раздражимости и т. п.). По-видимому, это не случайно. Темновой синтез — довольно сложный процесс и тесно связан со световой стадией, с одной стороны, и с дыханием и гликолизом — с другой. Кинетика этих смежных процессов как с теоретической, так и с экспериментальной стороны интенсивно изучается лишь в последнее время. Возможно, в связи с этим сначала целесообразно «выровнять линию фронта» и затем снова вернуться к фотосинтезу на новом уровне.

* * *

В заключение нам хотелось бы выразить глубокую признательность Л. А. Незговоровой за плодотворное обсуждение ряда вопросов при подготовке доклада. Авторы также признательны П. С. Беликову за предоставление репринтов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Андреева Т. Ф.* Образование аминокислот и белка в процессе фотосинтеза. Автореф. докт. дисс. М., 1965.
2. *Ашур Н. И.* Влияние интенсивности и спектрального состава света на фотосинтетический аппарат растений. Автореф. канд. дисс. М., 1964.
3. *Беликов П. С.*, *Моторина М. В.*, Докл. АН СССР, 1958, **123**, 185.
4. *Беликов П. С.*, *Моторина М. В.* Докл. ТСХА, 1960, вып. 57, 135.
5. *Беликов П. С.*, *Моторина М. В.*, *Невская Р. И.* Изв. ТСХА, 1964, № 6, 28.
6. *Бюннинг Э.* Сб. «Биологические часы». Изд-во «Мир», 1964, 409.
7. *Вент Ф.* Сб. «Биологические часы». Изд-во «Мир», 1964, 366.
8. *Воскресенская Н. П.* Фотосинтетическая деятельность зеленого растения при различном спектральном составе света. Докт. дисс. М., 1963.
9. *Гастингс Дж.* Сб. «Биологические часы». Изд-во «Мир», 1964, 220.
10. *Гончарик М. Н.* Влияние экологических условий на физиологию культурных растений. Минск, Изд-во АН БССР, 1963.
11. *Гунар И. И.* Проблема раздражимости растений и ее значение для дальнейшего развития физиологии растений. Сельхозгиз, 1953.
12. *Гунар И. И.*, *Синюхин А. М.* Изв. ТСХА, 1953, № 4, 45.
13. *Дадыкин В. П.* Сб. «Вопросы физиологии и экологии растений в условиях севера». Изд-во «Наука», 1964.
14. *Доман Н. Г.*, *Красновский А. А.*, *Романова А. К.*, *Воробьева Л. М.*, *Пакшина Е. В.*, *Терентьева З. А.* Физиология растений, 1961, **8**, 3.
15. *Доман Н. Г.*, *Романова А. К.* Сб. «Биохимия и биофизика фотосинтеза». Изд-во АН СССР, 1962, 262.
16. *Ермолаева Е. Я.* Сб. «Труды Ботанического института АН СССР», сер. 4, вып. **11**, 1956.
17. *Казарян В. О.*, *Давтян В. А.* Докл. АН АрмССР, 1964, **39**, 5, 311.
18. *Костычев С. П.*, *Берг В. А.* Изв. АН СССР, сер. биол., 1930, **6**, 611.
19. *Костычев С. П.*, *Солдатенков С. В.* Planta, 1936, **2**, 1.
20. *Костычев С. П.* Физиология растений. М.—Л., Сельхозгиз, 1937.
21. *Коновалов И. Н.*, *Васильев А. В.*, *Михалева Е. Н.* Эксперим. бот., 1963, **16**, 75.
22. *Михалева Е. Н.*, *Коновалов И. Н.* Сб. «Труды Ботанического института АН СССР», сер. 4, вып. 11, 1956.
23. *Моторина М. В.*, *Беликов П. С.* Докл. ТСХА 1965, вып. 103, 271.

24. *Незговорова Л. А.* Докл. АН СССР, 1952, **86**, 353.
25. *Незговорова Л. А.* Физиология растений, 1956, **3**, 498.
26. *Незговорова Л. А.* Связь процесса асссимиляции углерода растениями с азотным метаболизмом. Докт. дисс. М., 1963.
27. *Ничипорович А. А.* Сб. «Труды V Международного биохимического конгресса», симпозиум VI, 360. Изд-во АН СССР, 1962.
28. *Носов А. К.* Сб. «Проблемы фотосинтеза». Изд-во АН СССР, 1959.
29. *Одуманова Г. А.* Физиология растений, 1959, **6**, 117.
30. *Осипова О. П.* Физиология растений, 1960, **7**, 654.
31. *Осипова О. П., Ашур Н. И.* Физиология растений, 1964, **11**, 369.
32. *Пентегова Л. И., Романовский Ю. М., Чернавская Н. М., Чернавский Д. С.* Вестник МГУ, сер. физ., 1966, № 3, 48.
33. *Пентегова Л. И., Романовский Ю. М., Чернавская Н. М., Чернавский Д. С.* Сб. «Управляемый биосинтез». Изд-во «Наука», 1966, 28.
34. *Протасова Н. Н.* Сб. «Проблемы фотосинтеза». Изд-во АН СССР, 1959, 440.
35. *Сиянова Н. С.* Ученые зап. Казанского ун-та, 1965, № 7, 134.
36. *Строганова Л. Е.* Сб. «Проблемы фотосинтеза». Изд-во АН СССР, 1959, 434.
37. *Строганова Л. Е.* Сб. «Фотосинтез и вопросы продуктивности растений». Изд-во АН СССР, 1963, 71.
38. *Суини Б.* Сб. «Биологические часы». Изд-во «Мир», 1964, 240.
39. *Уилкинс М.* Сб. «Биологические часы». Изд-во «Мир», 1964, 196.
40. *Федин А. Х.* Советские субтропики, 1940, № 1, 23.
41. *Хурдук Н. Н., Незговорова Л. А.* Физиология растений, 1961, **8**, 734.
42. *Чернавская Н. М., Чернавский Д. С.* Биофизика, 1958, **3**, 521.
43. *Чернавская Н. М., Чернавский Д. С.* Успехи физ. наук, 1960, **72**, 627.
44. *Чернавский Д. С., Иерусалимский Н. Д.* Изв. АН СССР, сер. биол., 1965, 5, 666.
45. *Akoyunoglou G., Calvin M.* Biochem. Z., 1963, **338**, 20.
46. *Aronoff S.* Research in photosynthesis. N. Y., 1957, p. 392.
47. *Bassham I. A., Kirk M.* Atomlight, 1965, **45**, 1.
48. *Bonde E. K.* Physiol. plantarum, 1955, **44**, 297.
49. *Boyer J. S.* Plant. Physiol., 1965, **40**, 229.
50. *Bruce G., Pittendrish C.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1956, **42**, 676.
51. *Clayton E.* Annual Rev. Plant. Physiol., 1963, **14**, 159.
52. *Damjanovic Z.* Bull. Inst. Jardin bot. Univ. Belgrad, 1960, **1**, 70.
53. *Fabian-Galan G.* Studii si cercetari, ser. bot., 1964, **16**, 521.
54. *Hastings I. V., Astrachan L.* Federat. Proc., 1959, **18**, 65.
55. *Kirk J. T. O.* Biochim. et biophys. acta, 1963, **76**, 417.
56. *Kirk J. T. O.* Biochem. and Biophys. Res. Communs, 1964, **14**, 393.
57. *Losada, M., Trebst A. V., Ogata S., Arnon D.* Nature, 1960, **186**, 753.
58. *Ougun Alpaslan, Stocking C. F.* Plant Physiol., 1965, **40**, 819.
59. *Park R. B., Pon N. G.* J. Mol. Biol., 1961, **3**, 1.
60. *Park R. B., Pon N. G.* J. Mol. Biol., 1963, **6**, 105.
61. *Park R. B., Biggins I.* Science, 1964, **144**, 1009.
62. *Pritchard G. G., Whittingham C. P., Griffin W. I.* Nature, 1961, **190**, 4775, 553.
63. *Pritchard G. G., Whittingham C. P., Griffin W. I.* J. Exper. Bot., 1963, **14**, 251.
64. *Robson E., Tolbert N. E., Kearney I.* Arch. Biochem. and Biophys., 1962, **98**, 1.
65. *Salageany N.* Studii şi cercetări biol. cer. biol. veget., 1958, **10**, 161.
66. *Schön W. I.* Flora, 1955, **142**, 47.
67. *Schön W. I., Pirson A.* Flora, 1957, **44**, 144, 447, 466.
68. *Stalfelt M. G.* Physiol. plantarum, 1965, **18**, 177.
69. *Sweeny B.* In: «Circadian clocks». Proc. of the field. Summer school, 1964, North-Holland, 1965.
70. *Wang I., Waygood E.* Plant Physiol., 1962, **37**, 6.

71. *Warren D. M., Wilkins M. B.* Nature, 1961, 191, 686.
72. *Wilkins M. B.* J. Exper. Bot., 1959, 10, 377.
73. *Wilkins M. B.* J. Exper. Bot., 1960, 11, 267.
74. *Zelitch I.* Biochem. J., 1959, 234, 3077.
75. *Zelitch I.* Annual Rev. Plant. Physiol., 1961, 15, 121.
76. *Zelitch I.* J. Biol. Chem., 1965, 240, 1869.

ОБСУЖДЕНИЕ

Е. Е. Сельков. Где проявляется автокатализ?

Д. С. Чернавский. Возможно, автокатализ заключается в том, что концентрация ферментов растет при увеличении интенсивности фотосинтеза.

А. Д. Виноградов. Существуют по крайней мере несколько путей метаболизма фосфотриоз и притока их. Как это могло бы сказаться на поведении системы?

Д. С. Чернавский. По-видимому, общая структура уравнений в первом приближении одна и та же в широком диапазоне условий. На наш взгляд, дальнейшее уточнение обсуждаемой схемы разумно лишь после того, как будет выяснена кинетика смежных процессов: световой стадии, гликолиза и т. п.

КАЧЕСТВЕННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СИСТЕМЫ УРАВНЕНИЙ ФОТОСИНТЕЗА

Л. Н. БЕЛЮСТИНА, Г. А. КОКИНА

Институт прикладной математики, Горький

В работе [10] при некоторых предположениях о процессе фотосинтеза получены следующие дифференциальные уравнения[1] для концентрации триозофосфата (c_3) и гексозофосфата (c_6):

$$\frac{dc_3}{dt} = \alpha_1 c_3^2 - \alpha_2 c_3 c_6 + \alpha_3,$$
$$\frac{dc_6}{dt} = \alpha_1 c_3^2 - \beta_2 c_6^2 - \beta_3 c_3 c_6, \tag{1}$$

где α_i, β_i ($i = 1, 2, 3$) — постоянные параметры, удовлетворяющие

[1] Согласно работе [10], величины в правых частях системы имеют следующий физический смысл: $\alpha_1 c_3^2$ — разность скоростей двух процессов (первый — образование триозы из рибулезы и CO_2 с участием донора водорода — нуклеопротеида, второй — убыль триозы за счет образования фруктозодифосфата); α_1 — постоянный коэффициент, зависящий от интенсивности света и концентрации CO_2 в воздухе; $\alpha_2 c_3 c_6$ — убыль триозофосфата за счет реакции его с гексозофосфатом, ведущей к образованию рибулезы и тетрозы, согласно циклу Кальвина; α_3 — постоянный приток триозы за счет гидролиза полисахаридов, идущего в процессе дыхания; $\beta_1 c_3^2$ — уход гексозы в дисахариды и, далее, в крахмал; $\beta_2 c_3 c_6$ — убыль гексозы согласно циклу Кальвина.

условиям

$$\alpha_1 - \alpha_2 + \alpha_3 = 0; \quad \beta_2 = \frac{1}{7}\beta_1; \quad \beta_3 = \frac{6}{7}\beta_1; \tag{2}$$

$$\beta_1 - \beta_2 - \beta_3 = 0; \quad \alpha_3 < \frac{1}{7}\alpha_1.$$

Принимая во внимание условия (2), вводя новое время $t_1 = \alpha_1 t$, параметры $\gamma = \frac{\alpha_3}{\alpha_1}$, $\varepsilon = \frac{\beta_1}{\alpha_1}$ и обозначая переменные $x \equiv c_3$, $y \equiv c_6$, вместо (1) получим систему

$$\frac{dx}{dt} = x^2 - (1+\gamma)xy + \gamma, \tag{3}$$

$$\frac{dy}{dt_1} = \frac{1}{7}\varepsilon(7x^2 - y^2 - 6xy),$$

эквивалентную одному уравнению

$$\frac{dy}{dx} = \frac{\varepsilon(x-y)\left(x + \frac{1}{7}y\right)}{x^2 - (1+\gamma)xy + \gamma}. \tag{4}$$

Качественную структуру разбиения плоскости на траектории определяют [4, 9] так называемые особые (орбитонеустойчивые) траектории: состояния равновесия, сепаратрисы седел и предельные циклы. Ниже система (3) рассматривается на всей фазовой плоскости для положительных значений параметров ε и γ ($\varepsilon > 0$, $\gamma > 0$). (Для данной задачи согласно [10] физический смысл имеют параметры $\varepsilon > 0$, $0 < \gamma < \frac{1}{7}$ и положительные переменные $x > 0$, $y > 0$.)

Состояния равновесия

Координаты состояний равновесия системы (2) определяются точками пересечения кривых

$$(x-y)\left(x + \frac{1}{7}y\right) = 0, \tag{5}$$

$$x^2 - (1+\gamma)xy + \gamma = 0, \tag{6}$$

представляющих соответственно изоклины горизонтальных и вертикальных наклонов (рис. 1). В конечной части плоскости система (3) имеет два состояния равновесия: A (1, 1), B (—1, —1).

Характер состояний равновесия определяется корнями $\lambda_{1,2}$ и $\lambda'_{1,2}$ соответствующих характеристических уравнений.

Для состояния равновесия (+1, +1)

$$\lambda_{1,2} = \frac{7 - 7\gamma - 8\varepsilon \pm \sqrt{(7 - 7\gamma - 8\varepsilon)^2 - 448\varepsilon\gamma}}{14}. \tag{7}$$

Для состояния равновесия (—1,—1)

$$\lambda'_{1,2} = \frac{-7+7\gamma+8\varepsilon \pm \sqrt{(-7+7\gamma+8\varepsilon)^2-448\,\varepsilon\gamma}}{14}. \qquad (7')$$

Состояния равновесия A (1, 1) и B (—1, —1) — одновременно фокусы или узлы противоположной устойчивости, причем для значений параметров ε, γ, удовлетворяющих условию $\Gamma \equiv (7-7\gamma-8\varepsilon)^2-448\varepsilon\gamma<0$, — фокусы, для $\Gamma>0$ — узлы. Фокусы A и B меняют устойчивость на прямой

$$\varepsilon = \frac{7}{8}(1-\gamma) \qquad (8)$$

в плоскости параметров ε, γ, проходя через сложный фокус.

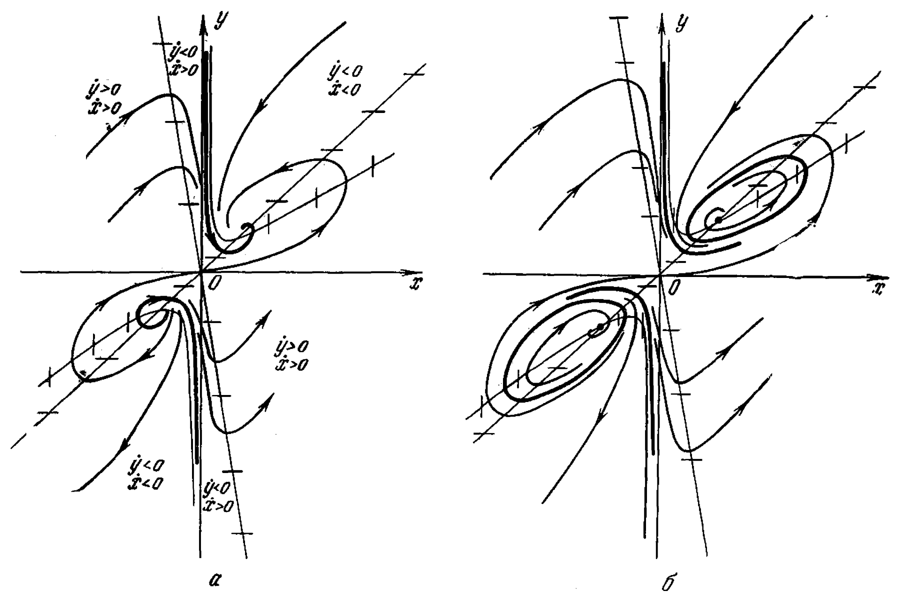


Рис. 1. Фазовые портреты системы уравнений (3)

а — для $\varepsilon < \frac{7}{8}(1-\gamma)$; *б* — для $\varepsilon > \frac{7}{8}(1-\gamma)$ (имеется предельный цикл)

Отношение (8) представляет собой условие обращения в нуль действительных частей корней (7) и (7′) соответствующих характеристических уравнений $D \equiv -8\varepsilon + 7 - 7\gamma$ и определяет границы области устойчивости. При $\varepsilon > \frac{7}{8}(1-\gamma)$ $(D<0)$ фокус A устойчив, при $\varepsilon < \frac{7}{8}(1-\gamma)$ $(D>0)$ неустойчив. Характер границы области устойчивости (8) (является ли граница опасной или безопасной) определяется [1—3, 6] знаком на чей первой ляпуновской

величины L. Если $L < 0$, то граница устойчива, если $L > 0$, граница неустойчива.

Полагая $\xi = x - 1$, $\eta = y - 1$, перенесем фокус (1, 1) в начало координат.

В окрестности фокуса $\xi = 0$, $\eta = 0$ разложение, включающее вторые и третьи степени, имеет вид

$$\frac{d\eta}{d\xi} = \frac{\frac{8}{7}\varepsilon\xi + \frac{8}{7}\varepsilon\eta + \varepsilon\xi^2 - \frac{1}{7}\varepsilon\eta^2 - \frac{6}{7}\varepsilon\eta\xi}{(1-\gamma)\xi - (1+\gamma)\eta + \xi^2 - (1+\gamma)\xi\eta}.$$

Следуя [6], находим, что первая ляпуновская величина L при $\varepsilon = \frac{7}{8}(1-\gamma)$ имеет отрицательный знак

$$L\left(\varepsilon = \frac{7}{8}(1-\gamma)\right) = \frac{4\pi\gamma^2}{4(1+\gamma)\, q\sqrt{q}\cdot 32}(21\gamma^2 + 14\gamma - 35) < 0,$$

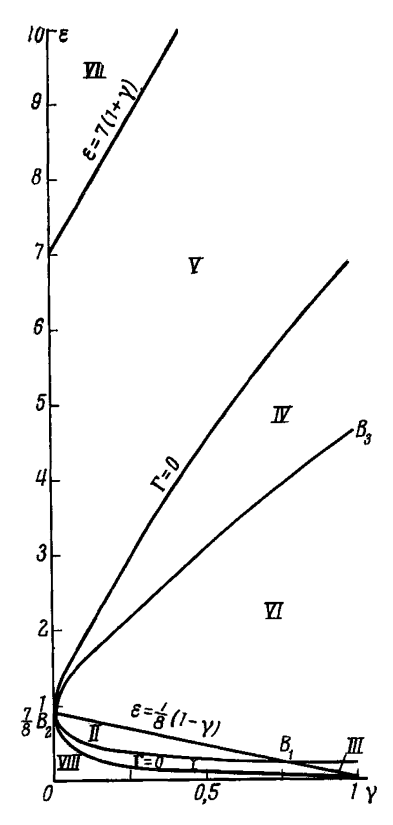


Рис. 2. Плоскость параметров ε и γ системы уравнений (3)

стало быть, граница области устойчивости $\varepsilon = \frac{7}{8}(1-\gamma)$ является безопасной.

При пересечении в плоскости параметров прямой (8) от значений $\varepsilon > \frac{7}{8}(1-\gamma)$ к значениям $\varepsilon < \frac{7}{8}(1-\gamma)$ (см. рис. 2) устойчивый фокус $A(1, 1)$ через сложный фокус становится простым неустойчивым; при этом из сложного фокуса возникает единственный устойчивый предельный цикл.

Аналогично рассуждая, получаем, что для состояния равновесия B (—1, —1) граница области устойчивости (8) является «опасной» [6], поскольку на ней первая ляпуновская величина $L > 0$, т. е. имеет положительный знак. При пересечении в плоскости параметров прямой (8) от значений $\varepsilon < \frac{7}{8} \times (1-\gamma)$ к значениям $\varepsilon > \frac{7}{8}(1-\gamma)$ устойчивый фокус B (—1, —1) через сложный фокус становится неустойчивым, при этом к сложному фокусу стягивается единственный неустойчивый предельный цикл.

Значения параметров, удовлетворяющие уравнению (8), есть бифуркационные значения; для них система (3) является «негрубой» системой первой степени негрубости [2].

Установим возможные качественные структуры разбиения конечной части плоскости на траектории системы (3). Примем во внимание расположение изоклин горизонтального и вертикального наклонов (5) и (6) и знаки производных $\mathrm{d}x/\mathrm{d}t$ и $\mathrm{d}y/\mathrm{d}t$ в областях, образованных между ними (см. рис. 1 и 2). Будем считать эквивалентными случаи, когда состояния равновесия — фокусы или узлы.

Учитывая сказанное выше о расположении и характере состояний равновесия системы (3), устанавливаем, что в конечной части плоскости с точностью до четного числа циклов возможны только две качественные картины, представленные на рис. 1, *а* для $\varepsilon > \frac{7}{8}(1-\gamma)$ и на рис. 1,*б* для $\varepsilon < \frac{7}{8}(1-\gamma)$.

Дадим некоторые оценки областей существования предельных циклов в плоскости параметров и расположения предельных циклов на фазовой плоскости.

Составим функцию Бендиксона — Дюляка [4] для системы (3), где

$$P(x, y) = x^2 - (1+\gamma)xy + \gamma,$$

$$Q(x, y) = \frac{1}{7}\varepsilon(7x^2 - y^2 - 6xy),$$

и применим критерий Бендиксона — Дюляка, который состоит в следующем: для дифференциального уравнения $\frac{dy}{dx} = \frac{Q(x, y)}{P(x, y)}$, составим выражение

$$I = \int\limits_C Q\,\mathrm{d}x - P\,\mathrm{d}y = \iint\limits_D \left(\frac{\partial Q}{\mathrm{d}y} + \frac{\partial P}{\mathrm{d}x}\right)\mathrm{d}x\mathrm{d}y,$$

где C — произвольная замкнутая кусочно-гладкая кривая; D — односвязная область, ограниченная этой кривой.

Допустим, что мы имеем $\iint\limits_D \left(\frac{\mathrm{d}Q}{\mathrm{d}y} + \frac{\mathrm{d}P}{\mathrm{d}x}\right)\mathrm{d}x\,\mathrm{d}y \neq 0$, что выполняется, если $B(x, y) = \frac{\mathrm{d}Q}{\mathrm{d}y} + \frac{\mathrm{d}P}{\mathrm{d}x} \neq 0$ на всей фазовой плоскости (x, y) или на некоторой ее части. Тогда рассматриваемое уравнение не имеет предельных циклов соответственно на всей плоскости или ее части. Имеем для системы (3)

$$B(x, y) = x\left(2 - \frac{6}{7}\varepsilon\right) - y\left(1 + \gamma + \frac{2}{7}\varepsilon\right). \qquad (9)$$

$B(x, y)$ обращается в 0 на прямых

$$y = \frac{2 - \frac{6}{7}\varepsilon}{1 + \gamma + \frac{2}{7}\varepsilon} x \tag{10}$$

с угловым коэффициентом

$$k = \frac{2 - \frac{6}{7}\varepsilon}{1 + \gamma + \frac{2}{7}\varepsilon}. \tag{11}$$

Используем некоторые приложения критерия Бендиксона [8, 9] для оценки размеров области неустойчивости внутри устойчивого предельного цикла.

Области возможного расположения предельных циклов лежат в I и III квадрантах. Найдем такое соотношение между параметрами ε и γ, при котором функция Бендиксона меняет знак на прямых, не лежащих в этих квадрантах.

Из условия $k < 0$ имеем: $\varepsilon > \frac{7}{3}$, т. е. для области в плоскости параметров ε, γ, расположенной выше прямой $\varepsilon = \frac{7}{3}$, на фазовой плоскости предельных циклов нет.

Дадим некоторую оценку размеров цикла, когда он существует. Как было установлено выше, предельные циклы системы появляются из сложного фокуса при прохождении с уменьшением ε бифуркационных значений параметров, определяемых равенством $\varepsilon = \frac{7}{8}(1 - \gamma)$. В плоскости x, y значениям $\varepsilon = \frac{7}{8}(1 - \gamma)$ соответствует согласно (10) прямая $y = x$, угловой коэффициент которой $k = 1$. Прямая проходит через состояние равновесия (1, 1) и (—1, —1) и поэтому непременно пересекает предельный цикл, если он существует. При уменьшении k от 1 до 0 в плоскости параметров ε, γ получаем соответствующие прямые $\varepsilon = \varepsilon(k, \gamma)$, которые отграничивают в плоскости параметров ε, γ области, расположенные выше прямой $\varepsilon = \frac{7}{8}(1 - \gamma)$. $k = 0$ соответствует $\varepsilon = \frac{7}{3}$. Увеличение ε в пределах $\frac{7}{8}(1 - \gamma) < \varepsilon < \frac{7}{3}$ соответствует росту области устойчивости состояния равновесия (1, 1).

Если бы функция $B(x, y)$ при некоторых условиях, накладываемых на параметры, меняла знак на прямой (10) с $k > 1$, то на фазовой плоскости была бы область $y \leqslant kx$, в которой нет целиком лежащих циклов. Эта область может также служить оценкой размеров цикла, когда он существует.

Определим условия, накладываемые на параметры ε и γ, при которых угловой коэффициент растет, удовлетворяя неравенству

$k > 1$. Легко убедиться, что росту углового коэффициента в интервале $1 < k < 2$ соответствуют изменения параметра ε в области между прямыми $\varepsilon = \frac{7}{8}(1 - \gamma)$ и $\varepsilon = -\frac{7}{8}\gamma$.

Итак, уменьшению параметра ε при фиксированных значениях γ и одновременному уменьшению ε и γ в одно и то же число раз соответствует рост цикла.

Размеры предельных циклов системы (3) для ряда значений параметров γ и ε установлены численно [1] путем приближенного построения [8] циклов с помощью ЭВМ.

Цикл находился с помощью приближенного построения траекторий и точечного отображения прямой в прямую. В качестве прямой без контакта была принята изоклина горизонтальных наклонов $y = x$.

Для точек плоскости параметров, принадлежащих прямым $\varepsilon = k(1 - \gamma)$: $k = 0{,}5250$; $0{,}6125$; $0{,}7000$; $0{,}7873$; $0{,}8313$ с $\gamma = 0{,}05$; $0{,}10$; $0{,}15$; $\gamma = 0{,}1\, l$ $(l = 2, 3, \ldots, 9)$, определены координаты точек цикла с максимальными и минимальными абсциссами и ординатами ($\max x$, $\min x$ и $\max y$, $\min y$), лежащими соответственно на изоклинах вертикального и горизонтального наклонов. Графики изменения предельных циклов в зависимости от параметра ε при фиксированных $\gamma = 0{,}05$; $0{,}10$; $0{,}15$ представлены на рис. 3.

Графики и соответствующая таблица, полученные для остальных значений параметров, из-за громоздкости здесь не приводятся. Из них следует, что для всех рассматриваемых значений параметров с уменьшением параметра ε при постоянных γ для цикла величины $\max x$ и $\max y$ растут; величина $\min x$ уменьшается, а ордината, соответствующая этому минимуму, растет. С ростом γ при постоянном ε циклы уменьшаются.

Исследование состояний равновесия в бесконечности

Для исследования поведения фазовых траекторий в удаленных частях плоскости используется преобразование Пуанкаре [3], геометрическая основа которого заключается в отображении плоскости на сферу радиуса 1, касающуюся плоскости x, y в начале координат. При этом на экватор (большой круг, параллельный плоскости x, y) отображаются бесконечно удаленные точки плоскости; прямые линии плоскости x, y перейдут в большие круги сферы.

Исходная система (3) после преобразования Пуанкаре [2]

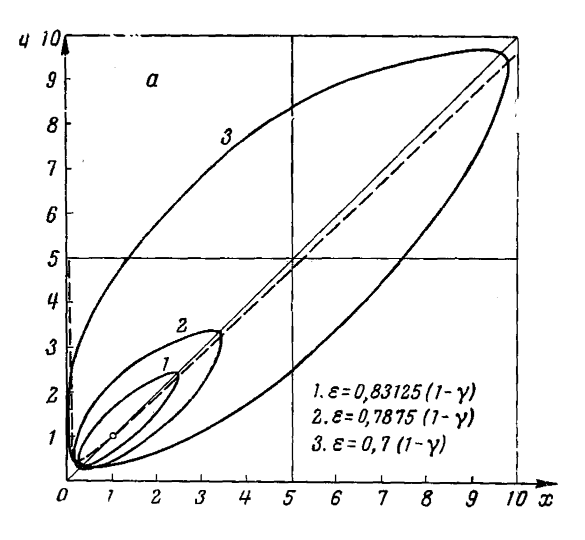
$$x = \frac{1}{z}, \quad y = \frac{\tau}{z} \tag{12}$$

[1] Счет на быстродействующей ЭВМ был запрограммирован и проведен З. С. Баталовой, К. Г. Кивелевой и Р. А. Чесноковой.

[2] Преобразование (12) не охватывает бесконечно удаленные точки, лежащие на «концах» оси y, исследование которых проводится отдельно.

принимает следующий вид:

$$\begin{cases} \dfrac{dz}{dt_1} = -1 + (1+\gamma)\tau - \gamma z^2, \\ \dfrac{d\tau}{dt_1} = \dfrac{1}{z}\left[(1+\gamma)\tau^2 - \tau + \dfrac{1}{7}\varepsilon(7 - \tau^2 - 6\tau)\right]. \end{cases} \qquad (13)$$



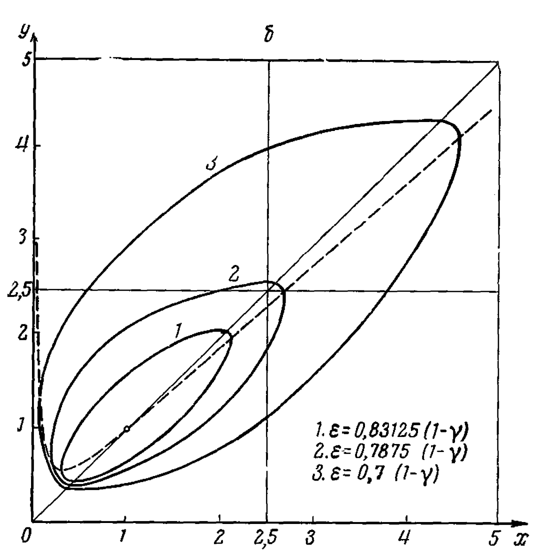


Рис. 3. Предельные циклы для различных значений параметров ε и γ
а — для γ = 0,05; *б* — для γ = 0,1; *в* — для γ = 0,15

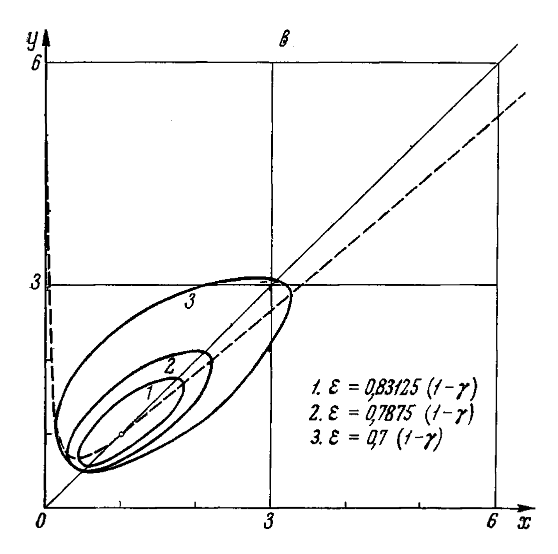


Рис. 3 (продолжение)

Дифференциальное уравнение, эквивалентное этой системе,

$$\frac{dz}{d\tau} = \frac{z\left[-1 + (1+\gamma)\tau - \gamma z^2\right]}{\tau^2\left(1 + \gamma - \frac{1}{7}\varepsilon\right) - \tau\left(1 + \frac{6}{7}\varepsilon\right) + \varepsilon}. \qquad (14)$$

Особые точки[1] *уравнения (14)*. Координаты особых точек уравнения (14) определяются равенствами

$$z = 0, \quad \tau^2\left(1 + \gamma - \frac{1}{7}\varepsilon\right) - \tau\left(1 + \frac{6}{7}\varepsilon\right) + \varepsilon = 0. \qquad (15)$$

Особые точки на концах оси y будут рассмотрены отдельно. Из уравнений (15) выражения для τ_1, τ_2 имеют вид

$$\tau_{1,2} = \frac{7 + 6\varepsilon \pm \sqrt{(7+6\varepsilon)^2 - 28\varepsilon(7 + 7\gamma - \varepsilon)}}{2(7 + 7\gamma - \varepsilon)}. \qquad (16)$$

Характер бесконечно удаленных точек определяется обычным способом [4].

Линеаризуя систему (13) в окрестностях особых точек ($z = 0$, $\tau = \tau_i$), имеем, полагая $t_1 = t_2 z$, систему

$$\frac{d\xi}{dt_2} = \xi(\tau_i + \gamma\tau_i - 1) = P(\xi, \eta),$$
$$\frac{d\eta}{dt_2} = \eta\left(2\tau_i + 2\tau_i\gamma - 1 - \frac{2}{7}\tau_i\varepsilon - \frac{6}{7}\varepsilon\right) = Q(\xi, \eta). \qquad (17)$$

[1] Особые точки уравнения (14) не являются состояниями равновесия рассматриваемой системы (13), поскольку в этих точках dz/dt_1 и $d\tau/dt_1$ одновременно не обращаются в нуль.

Корни характеристического уравнения особой точки $(0,\ \tau_i)$ определяются выражениями

$$\lambda_1 = \frac{2\tau_i(7+7\gamma-\varepsilon)-(7+6\varepsilon)}{7}, \tag{18}$$
$$\lambda_2 = \tau_i + \gamma\tau_i - 1.$$

Исследуем характер особых точек A_1 $(0,\ \tau_1)$ и B_1 $(0,\ \tau_2)$ в зависимости от параметров ε и γ для области I плоскости параметров, определенной неравенствами

$$\varepsilon^* < \varepsilon < \frac{7}{8}(1-\gamma),$$

где $\varepsilon^* = \varepsilon^*(\gamma)$ — решение уравнения (19) (см. ниже).

Подставив из (16) значения для τ_i в (18), имеем: $\lambda_1(\tau_1) > 0$; $\lambda_2(\tau_1) < 0$ и $\lambda_1(\tau_2) < 0$, $\lambda_2(\tau_2) < 0$. Следовательно, для точек области I особая точка A_1 — седло, A_2 — устойчивый узел. Аналогично определяется характер особых точек для остальных областей плоскости параметров, представленных на рис. 2.

При $\tau_1 = \tau_2$ имеет место бифуркация [4, 8], связанная со слиянием двух простых особых точек: седла A_1 и устойчивого узла A_2.

Равенство нулю подкоренного выражения в (16) определяет кривую

$$64\varepsilon^2 - 196\,\varepsilon\gamma - 112\,\varepsilon + 49 = 0 \tag{19}$$

в плоскости параметров (см. рис. 2), соответствующую этой бифуркации. При этом $\tau_1 = \tau_2 = \frac{14\varepsilon}{7+6\varepsilon}$ и особая точка $\left(z = 0,\ \tau = \frac{14\varepsilon}{7+6\varepsilon}\right)$ является сложной особой точкой типа седло-узел.

На участке B_1B_2 гиперболы (19) $\lambda_1 = 0$; $\lambda_2 = \tau(1+\gamma) - 1 < 0$, поскольку на этом участке $\varepsilon < \frac{7}{8+14\gamma}$ и, следовательно, $\tau = \frac{14\varepsilon}{7+6\varepsilon} < \frac{1}{1+\gamma}$. Точкам этой бифуркационной кривой соответствуют качественные картины, представленные на рис. 4, *б* и *д*, имеющие место при переходе от качественных картин, соответствующих области I, к качественным картинам, соответствующим области II, и от III к IV (см. рис. 4, *а*, *в*, *г*, *е*).

На участке B_2B_3 гиперболы (19) для седло-узла $(0,\ \tau)$ имеем: $\lambda_1 = 0$, $\lambda_2 > 0$, так как для этого участка гиперболы $\varepsilon > \frac{7}{8+14\gamma}$ и, следовательно, $\tau > \frac{1}{1+\gamma}$. Участку B_2B_3 гиперболы (19) соответствует качественная картина, представленная на рис. 4, *ж*; она является переходной от представленной на рис. 4, *з* и соответствующей области IV (рис. 2) к 4, *е*, соответствующей области VI рис. 2.

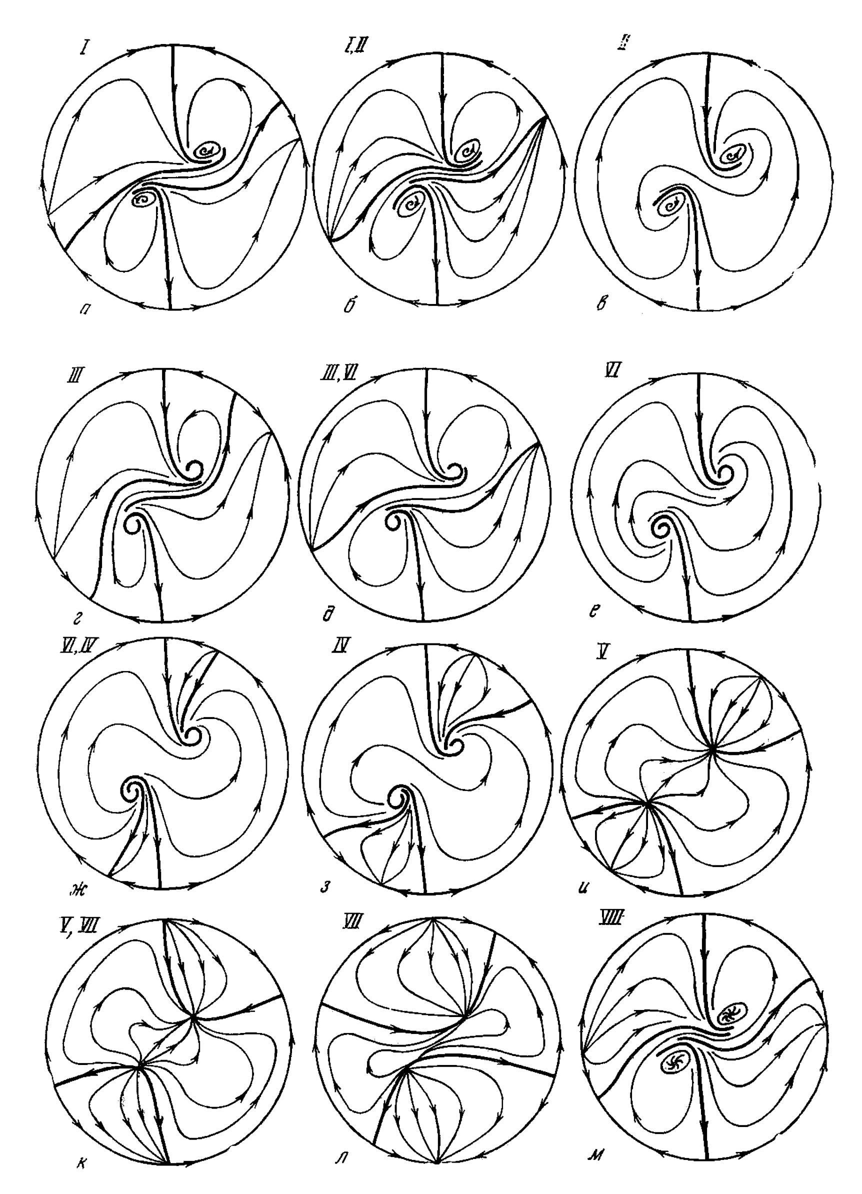


Рис. 4. **Фазовые портреты системы (13)**

Особые точки, лежащие на концах оси y. Применяем другое преобразование Пуанкаре: $x = \frac{\tau}{z}$, $y = \frac{1}{z}$, тогда исходная система (3) преобразуется в систему

$$\frac{dz}{dt_1} = -\frac{1}{7}\varepsilon(7\tau^2 - 1 - 6\tau),$$

$$\frac{d\tau}{dt_1} = -\frac{1}{7}\varepsilon\left(\frac{7\tau^3 - \tau - 6\tau^2}{z}\right) + \frac{\tau^2 - (1+\gamma)\tau}{z} + \gamma,$$

эквивалентную одному уравнению

$$\frac{dz}{d\tau} = \frac{\varepsilon z(7\tau^2 - 1 - 6\tau)}{\varepsilon(7\tau^3 - \tau - 6\tau^2) - 7\tau^2 - 7(1+\gamma)\tau - 7\gamma z^2}.$$

Особая точка этого уравнения $z = 0$, $\tau = 0$. Для нее $\lambda_1 = \frac{1}{7}\varepsilon$, $\lambda_2 = \frac{1}{7}[\varepsilon - 7(1+\gamma)]$. Для $\varepsilon > 7(1+\gamma)$ (область *VII* рис. 2) особая точка является узлом (рис. 4, *и*), для $\varepsilon < 7(1+\gamma)$ седлом (рис. 4, *а*, *и*, *м*). При $\varepsilon = 7(1+\gamma)$ седло и узел сливаются, образуя седло-узел (рис. 4, *к*).

Рассмотрим отдельно случай $\varepsilon = 0$. Особые точки в бесконечности определяются равенствами $z_1 = 0$; $\tau_1 = \frac{1}{1+\gamma}$; $z_2 = 0$; $\tau_2 = 0$. Точка (z_1, τ_1) — седло-узел, так как $\lambda_1(\tau_1) = 1 > 0$; $\lambda_2(\tau_1) = 0$; (z_2, τ_2) — узел, так как $\lambda_1 = -1$; $\lambda_2 = -1$. Точка на концах оси y является сложной особой точкой типа седло-узел; для нее $\lambda_1 = 0$, $\lambda_2 < 0$.

Для рассмотрения в этом случае траекторий в конечной части плоскости систему (1) после введения нового времени $t_1 = \beta_1 t$ и параметров $\varepsilon = \frac{\beta_1}{\alpha_1}$, $\gamma = \frac{\alpha_3}{\alpha_1}$ представим в виде системы

$$\varepsilon\frac{dx}{dt_1} = x^2 - (1+\gamma)xy + \gamma,$$
$$\frac{dy}{dt_1} = \frac{1}{7}(7x^2 - y^2 - 6xy), \qquad (20)$$

эквивалентной, так же как и (3), одному дифференциальному уравнению (4).

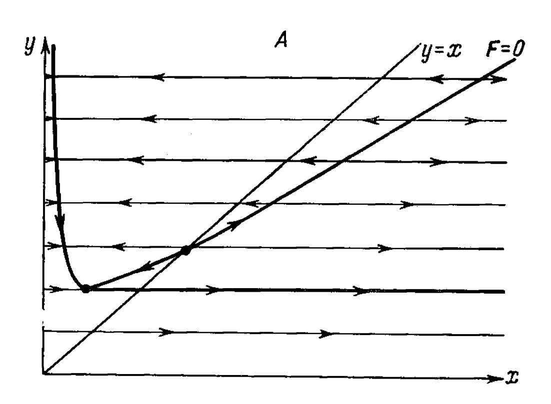
Изучение системы (20) при $\varepsilon = 0$ приводит к рассмотрению так называемых разрывных движений, складывающихся из движений «быстрых» и «медленных» [4].

Полагая в (20) $\varepsilon = 0$, имеем «быстрые» движения по прямым $y = c$ и «медленные» движения, определяемые уравнением

$$\frac{dy}{dt} = (x - y)\left(x + \frac{1}{7}y\right) \text{ на кривой } F \equiv x^2 - (1+\gamma)xy + \gamma = 0. \qquad (21)$$

Кривая медленных движений (21) является линией состояний равновесия для быстрых движений $y = c$. Ее устойчивость определяется [4] знаком частной производной

$$\frac{dF}{dx} = 2x - (1+\gamma)y \tag{22}$$



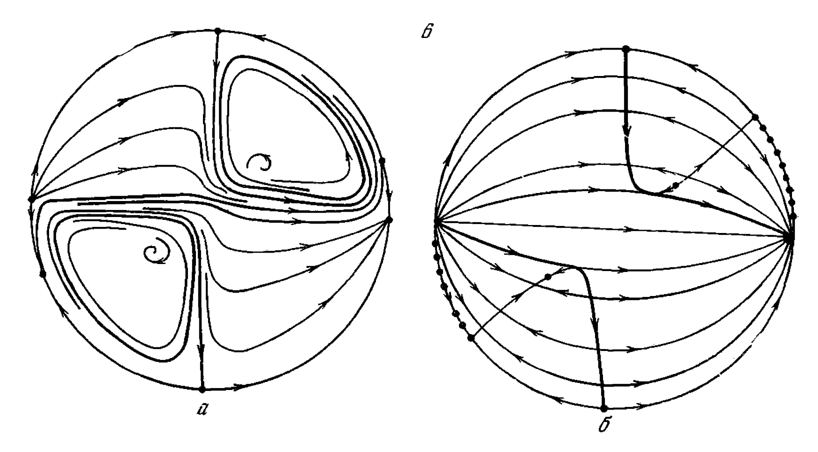


Рис. 5. Фазовая картина при малых $\varepsilon \gg 0$

А — разбиение на траектории; *Б* — движение изображающей точки на сфере Пуанкаре

в точках этой кривой. В точках (x_0, y_0) кривой $F = 0$, удовлетворяющих неравенству $y_0 > \frac{2x_0}{1+\gamma}$, $\frac{\partial F}{\partial x} < 0$ (производная имеет отрицательное значение), кривая $F = 0$ устойчива, при $y_0 < \frac{2x_0}{1+\gamma}$, $\frac{\partial F}{\partial x} > 0$ кривая неустойчива.

Движение по кривой медленных движений определяется знаком производной $\frac{dy}{dt}$, определяемой вторым равенством (20). Разрешая $F = 0$ относительно $y = \frac{x^2 + \gamma}{x(1+\gamma)}$ и подставляя в выражение для $\frac{dy}{dt}$, имеем: $\frac{d|y|}{dt} < 0$ на интервале $|x| < 1$ и $\frac{d|y|}{dt} > 0$ для $|x| > 1$.

Движения в конечной части первого квадранта плоскости x, y представлены на рис. 5, *А* и на сфере Пуанкаре (5, *Б*). На рис. 5, *Б*, *а* представлено разбиение на траектории при малых $\varepsilon > 0$.

Изменение качественной структуры системы (3) с изменением параметров при переходе от одной области плоскости параметров к другой, показанным на рис. 2, можно проследить по графикам, представленным на рис. 4 и 5.

* * *

Задача об исследовании уравнений фотосинтеза была предложена авторам Д. С. Чернавским.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Андронов А. А.* и *Леонтович Е. А.* Ученые зап. Горьковского ун-та, 1937, вып. 6, 3.
2. *Андронов А. А.* и *Леонтович Е. А.* Докл. АН СССР, 1954, 99, 885.
3. *Андронов А. А.* и *Леонтович Е. А.* Математический сборник, 1956, 40, 179.
4. *Андронов А. А.*, *Витт А. А.*, *Хайкин С. Э.* Теория колебаний. 2-е изд. М.— Л., Физматгиз, 1959.
5. *Андронова-Леонтович Е. А.*, *Белюстина Л. Н.* Сб. «Международный симпозиум по нелинейным колебаниям». Киев, Изд-во АН УССР, 1963, стр. 7.
6. *Баутин Н. Н.* Поведение динамических систем вблизи границ области устойчивости. М.—Л., Гостехиздат, 1949.
7. *Белюстина Л. Н.* Изв. вузов. Радиофизика, 1958, 1, 118.
8. *Белюстина Л. Н.* Изв. вузов. Радиофизика, 1959, 2, 638.
9. *Леонтович Е. А.* и *Майер А. Г.* Докл. АН СССР, 1937, 14, 251.
10. *Чернавская Н. М.*, *Чернавский Д. С.* Биофизика, 1958, 3, 521.

ИССЛЕДОВАНИЕ УСЛОВИЙ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПЕРИОДИЧЕСКИХ КОЛЕБАНИЙ В СИСТЕМАХ ФЕРМЕНТАТИВНЫХ РЕАКЦИЙ С ОБРАТНОЙ СВЯЗЬЮ

Е. Е. СЕЛЬКОВ
Институт биофизики АН СССР, Пущино-на-Оке

Принято думать, что периодические колебания концентрации метаболитов возникают там, где действуют механизмы обратной связи [2, 7, 10, 11, 13—24, 26, 27, 29—35]. Подобные механизмы хорошо известны в биохимии. Они основаны на зависимости активности ферментов или скорости их синтеза от концентрации продуктов, образующихся с участием этих ферментов [25]. Влияние продукта на активность фермента может быть различным: продукт может угнетать (наиболее распространенный случай) или активировать фермент во всем диапазоне возможных значений концентрации конечного продукта либо угнетать при одних и активировать при других значениях концентрации конечного продукта. Случаи такого сложного влияния известны в литературе. Например, *L*-изолейцин в малых концентрациях сильно активирует сериндегидратазу, а в больших — угнетает [12]. Подобная же картина, правда, в значительно менее четкой форме наблюдается при регулировании активности *L*-треониндезаминазы *L*-изолейцином [9].

Характер воздействия конечного продукта на ключевую реакцию (угнетение или активация) зависит также от условий загрузки ключевой реакции субстратами. Например, фосфофруктокиназа — ключевой гликолитический фермент — активируется конечным продуктом (АТФ) при высоких концентрациях субстрата (фруктозо-6-фосфат) и угнетается физиологическими концентрациями АТФ, если уровень фруктозо-6-фосфата падает [28, 37]. Этот же случай демонстрирует сложное влияние конечного продукта АТФ на ключевой фермент фосфофруктокиназу: АТФ в малых концентрациях активирует, а в больших угнетает фосфофруктокиназу [28, 37].

Насколько нам известно из литературы, работ, посвященных систематическому математическому изучению условий возникновения периодических колебаний в системах ферментативных реакций с обратной связью, нет. Имеются лишь исследования отдельных частных случаев [11, 18, 19, 22, 24, 33], результаты которых очень трудно использовать при анализе других, еще не исследованных систем.

В этой работе предпринята попытка определения условий возникновения периодических колебаний в широком классе биохимических систем с обратной связью, а именно — в неразветвленных (консекутивных) системах ферментативных реакций с одной петлей обратной связи. Анализ проведен в линейном приближении.

Исследование таких систем показывает наличие в пространстве их параметров обширных областей, в которых системы неустойчивы.

Вычислительные эксперименты позволяют утверждать, что эта неустойчивость приводит к возникновению в системах автоколебательных режимов.

Вывод уравнений динамики системы ферментативных реакций с обратной связью

Рассмотрим следующую систему биохимических реакций с обратной связью:

$$\xrightarrow{v_и} S_0 \xrightarrow[E_1]{v_1} S_1 \xrightarrow[E_2]{} S_2 \xrightarrow[E_3]{} \cdots \xrightarrow[E_n]{} S_n \xrightarrow{v_н} \tag{1}$$

(стрелка обратной связи от S_n к E_1)

На этой схеме субстрат S_0 через ряд промежуточных продуктов S_1, S_2, ..., S_{n-1} превращается в конечный продукт S_n. Реакции катализируются ферментами E_1, E_2, ..., E_n. Убыль субстрата восполняется источником со скоростью $v_и$, а продукт со скоростью $v_н$ стекает в нагрузку, т. е. в реакции, потребляющие S_n. Стрелкой показано влияние конечного продукта на активность ключевого фермента E_1.

Концентрации промежуточных продуктов S_1, $S_2, \ldots,$ S_{n-1} обычно очень невелики [3], поэтому можно считать, что все ферменты в рассматриваемой системе, кроме ключевого E_1, не насыщены субстратами. Это обстоятельство позволяет рассматривать промежуточные стадии как реакции первого порядка.

Очень часто системы типа (1) имеют по крайней мере одну необратимую стадию, что делает всю систему в целом необратимой. Это позволяет считать для простоты все промежуточные стадии необратимыми.

С учетом сказанного применение закона сохранения и закона действия масс к системе (1) дает следующую систему дифференциальных уравнений

$$\left.\begin{aligned} \dot{s}_1 &= v_1 - k_1 s_1 \\ \dot{s}_2 &= k_1 s_1 - k_2 s_2 \\ \dot{s}_3 &= k_2 s_2 - k_3 s_3 \\ &\cdots\cdots\cdots \\ \dot{s}_n &= k_{n-1} s_{n-1} - v_н \end{aligned}\right\}, \tag{2}$$

в которой k_j $(1 \leqslant j \leqslant n,$ n — целое) — константы скоростей; $s_j \equiv [S_j]$; $v_1 = v_1$ $(s_0,$ $s_n,$ $t)$ — представляет собой скорость обра-

зования S_1 в ключевой реакции; $v_н = v_н(s_n, t)$. Дифференцирование ведется по времени t.

Если пренебречь инерционностью ключевой реакции и нагрузки, то можно записать

$$v_1 = v_1(s_0, s_n),$$
$$v_н = v_н(s_n),$$

где v_1 и $v_н$ — в общем случае нелинейные функции.

Положим для простоты все $k_j = k$, тогда систему (2) можно записать следующим образом:

$$\left.\begin{array}{l} \dot{x}_1 = \nu_1 - x_1 \\ \dot{x}_2 = x_1 - x_2 \\ \cdots\cdots\cdots \\ \dot{x}_n = x_{n-1} - \nu_н \end{array}\right\}, \qquad (3)$$

где

$$x_j = \frac{ks_j}{V_1}, \quad \nu_1 = \frac{v_1}{V_1}, \quad \nu_н = \frac{v_н}{V_1}, \quad V_1 = \max v_1$$

и дифференцирование ведется по безразмерному времени $\tau = kt$

Для определения условий возникновения периодических колебаний в системе (1) исследуем систему (3) по первому приближению.

Исследование уравнений динамики системы ферментативных реакций с обратной связью по первому приближению

Линеаризация системы (3) в окрестности стационарного состояния дает систему первого приближения:

$$\left.\begin{array}{l} \dot{x}_1 = \varkappa_1 x_n - x_1 \\ \dot{x}_2 = x_1 - x_2 \\ \cdots\cdots\cdots\cdots \\ \dot{x}_n = x_{n-1} - \varkappa_н x_n \end{array}\right\}, \qquad (4)$$

где

$$\varkappa_1 \equiv \left(\frac{\partial \nu_1}{\partial x_n}\right)_{x_n = x_n^0}, \qquad (5)$$

$$\varkappa_н \equiv \left(\frac{d\nu_н}{dx_n}\right)_{x_n = x_n^0}. \qquad (6)$$

Будем считать, что $\varkappa_1$ и $\varkappa_н$ могут принимать любые значения от $-\infty$ до $+\infty$.

Система (4) имеет характеристическое уравнение

$$\begin{vmatrix} -1-\lambda & 0 & 0 & \dots & \varkappa_1 \\ 1 & -1-\lambda & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 1 & -1-\lambda & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & -\varkappa_н-\lambda \end{vmatrix} = 0,$$

которое приводится к виду

$$(1+\lambda)^{n-1}(\varkappa_н+\lambda)-\varkappa_1=0. \qquad (7)$$

Смена динамических режимов системы (4) при вариациях параметров $\varkappa_1$ и $\varkappa_н$ должна происходить при пересечении траектории точки ($\varkappa_1$, $\varkappa_н$) в плоскости этих параметров с линиями, являющимися геометрическими местами нулевых, кратных и чисто мнимых корней.

Из (7) видно, что линия нулевых корней описывается уравнением

$$\varkappa_1-\varkappa_н=0. \qquad (8)$$

Уравнение линии кратности можно найти, исходя из системы [4]:

$$\left.\begin{aligned} (1+\lambda)^{n-1}(\varkappa_н+\lambda)-\varkappa_1=0, \\ \frac{d}{d\lambda}[(1+\lambda)^{n-1}(\varkappa_н+\lambda)-\varkappa_1]=0. \end{aligned}\right\}$$

Решение этой системы дает следующее выражение для уравнения линии кратности:

$$\varkappa_1+\frac{1}{n}\left(1-\frac{1}{n}\right)^{n-1}(1-\varkappa_н)^n=0. \qquad (9)$$

Уравнение линии нейтральности можно найти, положив в характеристическом уравнении (7) $\lambda=i\omega$ $(i=\sqrt{-1})$. Ясно, что найти выражение уравнения линии нейтральности для произвольного n невозможно. Однако при малых n это выражение находится легко:

$$\begin{aligned} &n=2, \quad \varkappa_н+1=0; \\ &n=3, \quad \varkappa_1+2(1+\varkappa_н)^2=0; \\ &n=4, \quad \varkappa_1+8\frac{(1+\varkappa_н)^3}{(3+\varkappa_н)^2}=0. \end{aligned} \qquad (10)$$

При больших n уравнения линии нейтральности получаются слишком громоздкими, чтобы приводить их здесь.

Графики полученных уравнений (8), (9), (10) построены на рис. 1. На этом рисунке сплошная штриховка соответствует областям, в которых система (4), а следовательно, и системы (3) и (1) неустойчивы при малых отклонениях от стационарного состояния. Как видно из рис. 1, области неустойчивости занимают боль-

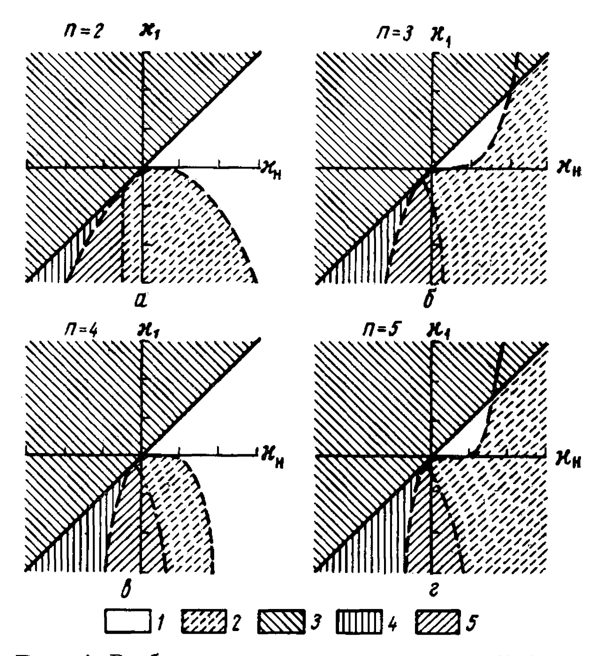


Рис. 1. Разбиение плоскости параметров $\varkappa_1$ и $\varkappa_н$ линиями нулевых корней (сплошная линия), кратности (пунктир) и нейтральности (штрих-пунктир), при различных n

а — среди отрицательных корней имеется пара комплексно-сопряженных корней с отрицательной действительной частью ($n = 2$); *б* — среди отрицательных корней есть один положительный корень ($n = 3$) и *в* — два положительных корня ($n = 4$); *г* — среди отрицательных корней имеется пара комплексно-сопряженных корней с положительной действительной частью ($n = 5$). Одно деление на осях соответствует единице $\varkappa_1$ и $\varkappa_н$

шую часть параметрической плоскости. Следовательно, системы (4), (3) и (1) могут быть неустойчивы в очень широком диапазоне вариаций параметров $\varkappa_1$ и $\varkappa_н$.

Остановимся теперь на кинетической реализации тех параметров $\varkappa_1$ и $\varkappa_н$, при которых система (4) неустойчива.

I квадрант параметрической плоскости: $\varkappa_1 > 0$, $\varkappa_н > 0$. Неравенство $\varkappa_1 > 0$ означает, как видно из определения этого

параметра (5), что увеличение концентрации конечного продукта должно приводить к увеличению скорости ключевой реакции. Такая активация может быть реализована многими способами. Во-первых, конечный продукт может, как уже говорилось, активировать ключевой фермент, либо непосредственно присоединяясь к молекуле фермента, либо связывая в пассивные комплексы молекулы ингибитора фермента. Последний случай был в свое время рассмотрен в работе (33). Во-вторых, ключевой фермент может угнетаться конечным продуктом, но скорость ключевой реакции может при этом увеличиваться по мере нарастания концентрации конечного продукта в силу особых нелинейных свойств ключевой реакции. Такая несколько парадоксальная на первый взгляд зависимость может иметь место в том случае, когда ключевая реакция угнетается избытком субстрата. Покажем это на примере неконкурентного угнетения мономолекулярной ферментативной реакции. Ограничимся рассмотрением стационарных условий.

Такая реакция может быть представлена системой химических уравнений:

$$\left.\begin{array}{lr}
\xrightarrow{v_и} S_0 + E_1 \leftrightarrow S_0E_1 & (\pm 1) \\
S_0E_1 \leftrightarrow E_1 + S_1 \xrightarrow{v_1} & (\pm 2) \\
S_0 + S_0E_1 \leftrightarrow S_0S_0E_1 & (\pm 3) \\
S_n + E_1 \leftrightarrow ES_n & (\pm 4) \\
S_n + S_0E_1 \leftrightarrow S_0E_1S_n & (\pm 5) \\
S_n + S_0S_0E_1 \leftrightarrow S_0S_0E_1S_n & (\pm 6)
\end{array}\right\}, \qquad (10')$$

где S_0, E_1, S_1 и S_n, как и прежде,— субстрат, ключевой фермент, первый промежуточный продукт в цепи (1) и конечный продукт соответственно; S_0E_1 — активный фермент-субстратный комплекс, а $S_0S_0E_1$, E_1S_n, $S_0E_1S_n$, $S_0S_0E_1S_n$ — пассивные комплексы. Цифры в столбике справа — номера констант скоростей, причем знак (+) относится к прямой, а знак (—) к обратной реакции; v_1 — скорость образования второго промежуточного продукта.

Источник субстрата может быть описан уравнением [5]

$$v_и = v_0 - k_и s_0, \qquad (11)$$

где v_0 — максимальная скорость образования субстрата при $s_0 = 0$, а $k_и$ — константа скорости.

Применив закон сохранения и закон действующих масс к системе (10), можно получить уравнение

$$\nu_0 - \xi x_0 - \frac{x_0}{(1 + x_n)(1 + x_0 + \alpha x_0^2)} = 0, \qquad (12)$$

в котором

$$\nu_0 = \frac{v_0}{k_{+2}e_{1_0}}, \quad \xi = \frac{k_{и}K_{s_0}}{k_{+2}e_{1_0}}, \quad \alpha = \frac{K_{s_0}}{K'_{s_0}}, \quad K_{s_0} = \frac{k_{-1}+k_{+2}}{k_{+1}},$$

$$K'_{s_0} = \frac{k_{-3}}{k_{+3}}, \quad K_{s_n} = \frac{k_{-4}}{k_{+4}}, \quad x_0 = \frac{s_0}{K_{s_0}}, \quad x_n = \frac{s_n}{K_{s_n}},$$

где e_{1_0} — полная концентрация ключевого фермента; x_0 и x_n — относительные концентрации субстрата и конечного продукта.

При выводе уравнения (12) принято, что вторая стадия системы (10) необратима ($k_{-2} = 0$) и что угнетение конечным продуктом неконкурентно ($k_{\pm 4} = k_{\pm 5} = k_{\pm 6}$). Нетрудно заметить, что выражение

$$\nu_1 = \frac{x_0}{(1+x_n)(1+x_0+\alpha x_n^2)} \qquad (13)$$

представляет собой скорость ключевой реакции.

Решая уравнение (12) относительно x_0 при фиксированном x_n и подставляя корни этого уравнения X_{0_1}, X_{0_2}, X_{0_3} в (13), можно получить искомую зависимость $\nu_1 = \nu_1$ (x_n). Аналитическая запись этой системы довольно громоздка и поэтому здесь не приводится. На рис. 2 представлены результаты численного решения системы (12), (13) при $\alpha = 1$ и различных значениях ν_0 и ξ. Из приводимых на этом рисунке графиков видно, что функция $\nu_1 = \nu_1(x_n)$, действительно, может иметь положительную производную $\varkappa_1$.

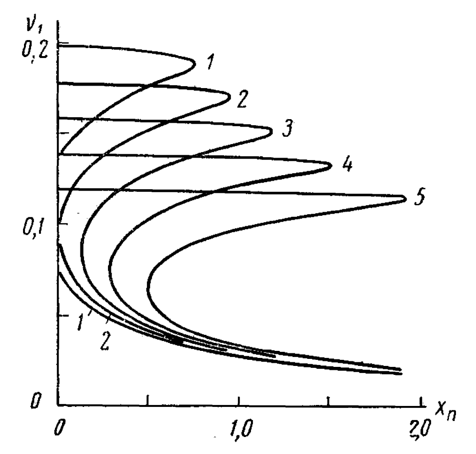


Рис. 2. Зависимость относительной квазистационарной скорости ν_1 ключевой реакции, угнетаемой избытком субстрата, от относительной концентрации x_n конечного продукта

1 — для $\nu_0 = 2\cdot10^{-1}$, $\xi = 10^{-2}$; 2 — для $\nu_0 = 1{,}8\cdot10^{-1}$, $\xi = 9\cdot10^{-3}$; 3 — для $\nu_0 = 1{,}6\cdot10^{-1}$, $\varepsilon = 8\cdot10^{-3}$; 4 — для $\nu_0 = 1{,}4\cdot10^{-1}$, $\xi = 7\cdot10^{-3}$; 5 — для $\nu_0 = 1{,}2\cdot10^{-1}$, $\xi = 6\cdot10^{-3}$

Положительность параметра нагрузки $\varkappa_н$ реализуется во всех случаях, когда реакция, потребляющая продукт, не угнетается избытком субстрата.

II квадрант: $\varkappa_1 > 0$, $\varkappa_н < 0$. Реализация первого условия уже обсуждена в предыдущем пункте. Второе условие реализуется в том случае, когда нагрузкой является реакция с субстратным угнетением. Если концентрация конечного продукта будет выше оптимальной концентрации [8] для такой реакции, то в этом случае $\varkappa_н < 0$.

III квадрант: $\varkappa_1 < 0$, $\varkappa_н < 0$. Отрицательность параметра ключевой реакции $\varkappa_1$ означает уменьшение скорости ключевой реакции с ростом концентрации конечного продукта. Такая зависимость может быть получена при угнетении ключевого фермента конечным продуктом на всем интервале изменения концентрации конечного продукта, но только в том случае, когда ключевая реакция не угнетается субстратом (рис. 3). Если ключевая реакция угнетается субстратом, то, как уже говорилось выше, функция $v_1 = v_1(x_n)$ может иметь положительную первую производную на некотором интервале изменений x_n (см. рис. 2 и 3).

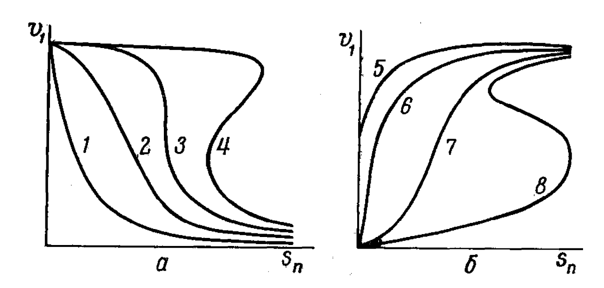


Рис. 3. Зависимость скорости ключевой реакции v_1 от концентрации конечного продукта s_n при угнетении (*а*) и активации (*б*) ключевого фермента конечным продуктом

1 — ключевая реакция не угнетается субстратом; *2*, *3*, *4* — ключевая реакция угнетается субстратом; *5* и *6* — ключевая реакция не угнетается субстратом; *7* и *8* — ключевая реакция угнетается субстратом

Отрицательность $\varkappa_1$ может иметь место и при активации ключевого фермента конечным продуктом, но только в том случае, если ключевая реакция угнетается субстратом (см. рис. 3). Подобный случай был рассмотрен в работе [6].

Отрицательность параметра нагрузки $\varkappa_н$ обеспечивается субстратным угнетением нагрузочной реакции (см. *II* квадрант).

IV квадрант: $\varkappa_1 < 0$, $\varkappa_н > 0$. Реализация обоих неравенств уже обсуждена выше.

Несколько слов об интервалах определения параметров $\varkappa_1$ и $\varkappa_н$. Можно показать, и это видно также из рис. 2 и 3, что параметр $\varkappa_1$ может принимать любые значения на бесконечном интервале $-\infty < \varkappa_1 < +\infty$, причем величины $|\varkappa_1| \to \infty$ могут быть получены только в том случае, когда ключевая реакция угнетается избытком субстрата.

Параметр $\varkappa_н$ в отличие от $\varkappa_1$ определен на конечном интервале $-\varkappa_{н.мин} < \varkappa_н < \varkappa_{н.макс}$, ибо и сродство субстрата к ферменту, определяющее $\varkappa_{н.макс}$, и сродство субстрата к фермент-субстратному

комплексу, определяющее величины — $\varkappa_{н.мин}$, конечны. Часто угнетение субстратом выражено не сильно, поэтому случаи, в которых $\varkappa_{н.мин} > 1$, маловероятны. Таким образом, областью определения параметра нагрузки следует считать интервал $-1 < \varkappa_н < \varkappa_{н.макс}$.

Возвращаясь к рис. 1, мы видим, что при $-1 < \varkappa_н < \varkappa_{н.макс}$ система (4) устойчива, если $n = 2$ и $\varkappa_1 < 0$. Однако увеличение порядка системы (увеличение числа промежуточных стадий) до $n = 3$ приводит к внедрению области колебательной неустойчивости (область 5 на рис. 1) в четвертый квадрант. Площадь, занимаемая этой областью в *IV* квадранте, тем больше, чем больше промежуточных стадий содержит система (1).

Результаты вычислительных экспериментов

По виду корней характеристического уравнения (7) линейной модели (4) можно судить о характере движений систем (1) и (3) вблизи стационарных состояний. Однако линейная модель (4) не позволяет делать однозначные выводы о характере поведения систем (1) и (3) при значительном отклонении переменных от стационарных значений. Можно лишь предполагать, что система (3), покидая стационарную точку фазового пространства, может включиться далее в периодическое движение по предельному циклу. Это предположение кажется более веским в том случае, когда система (3) имеет единственное стационарное состояние.

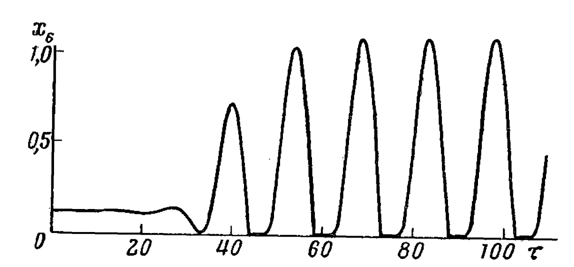
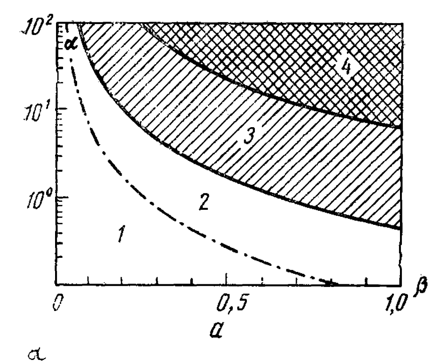


Рис. 4. Выход на колебательный режим в системе (14) при $\alpha = 6{,}725$; $\beta = 0{,}56$, $n = 6$

Начальные условия соответствуют неустойчивому стационарному состоянию: $x_1^0 = x_2^0 = x_3^0 = x_4^0 = x_5^0 = 0{,}56$; $x_6^0 = 0{,}117$

Для определения характера поведения системы в «большом» были использованы вычислительные эксперименты. В ходе экспериментов на вычислительной машине решались задачи Коши для различных систем типа (3).

Исследованию такого рода подверглись системы (1) с ключевыми реакциями в виде простой реакции и реакции с субстратным



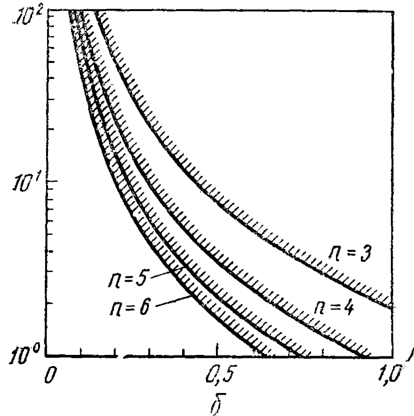


Рис. 5. Плоскость параметров α и β системы (14)

а — разбиение плоскости на области различных колебательных режимов при $n = 6$: *1* — область апериодических движений, *2* — область затухающих периодических колебаний, *3* и *4* — области автоколебаний (в области *3* имеется одна пара комплексно-сопряженных корней с положительной действительной частью, а в области *4* — две различные пары таких корней); *б* — положение границы устойчивости (линии нейтральности) при различных n

угнетением при неконкурентном угнетении конечным продуктом. В качестве нагрузки рассматривались реакции трех типов.

Реакция нулевого порядка:

$$\nu_н = \begin{cases} \beta, & \text{если} \quad x_n > 0, \\ 0, & \text{если} \quad x_n \leqslant 0. \end{cases}$$

Простая ферментативная реакция:

$$\nu_н = \frac{\beta x_n}{\gamma + x_n}.$$

Реакция с субстратным угнетением

$$\nu_н = \frac{\beta x_n}{1 + \alpha_2 x_n + \alpha_3 x_n^2}.$$

Эксперименты показали, что при значениях параметров, при которых система (3) имеет единственное стационарное состояние, а линейная модель (4) в этом состоянии неустойчива, в системе (3) возникают автоколебания.

В качестве примера на рис. 4 показано численное решение задачи Коши для системы

$$\left.\begin{aligned} \dot{x}_1 &= \frac{1}{1 + \alpha_1 x_n} - x_1 \\ \dot{x}_2 &= x_1 - x_2 \\ &\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots \\ \dot{x}_n &= x_{n-1} - \begin{cases} \beta, \text{ если } x_n > 0, \\ 0, \text{ если } x_n \leqslant 0. \end{cases} \end{aligned}\right\} \quad (14)$$

Член $1/(1 + \alpha_1 x_n)$ определяет относительную скорость ν_1 ключевой реакции при высокой концентрации субстрата (реакция не угнетается субстратом). На рис. 4 отчетливо видно установление стационарной амплитуды колебаний. Область существования автоколебаний (область мягкого возбуждения [1]) в этой системе при различных n показана на рис. 5, *б*.

На рис. 6, *а* и *б* представлены области существования автоколебаний (мягкое возбуждение) в системе

$$\left.\begin{aligned}\dot{x}_1 &= \frac{1}{1+\alpha_1 x_n} - x_1\\ \dot{x}_2 &= x_1 - x_2\\ &\cdots\cdots\cdots\\ \dot{x}_n &= x_{n-1} - \frac{\beta x_n}{\gamma + x_n}\end{aligned}\right\}. \qquad (15)$$

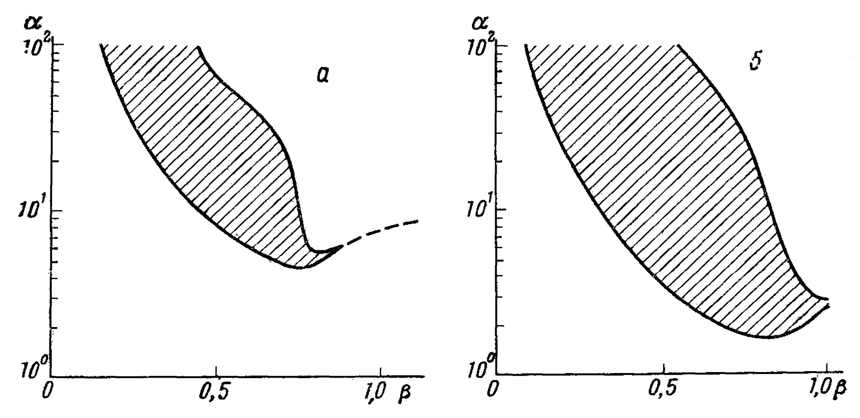


Рис. 6. Плоскость параметров α и β системы (15) при $\gamma = 10^{-3}$

а — для $n = 3$; *б* — для $n = 4$

Сравнение этих рисунков показывает заметное увеличение области существования автоколебаний с увеличением числа промежуточных стадий n на единицу.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование систем биохимических реакций с обратной связью посредством первого приближения показывает, что такие системы имеют обширные области неустойчивости в пространстве своих параметров. Результаты вычислительных экспериментов указывают на то, что выделенные области неустойчивости являются областями автоколебательных режимов (в том случае, когда системы имеют единственное стационарное состояние). Использованное линейное приближение не позволяет определить границы областей в параметрическом пространстве, в которых возможно жесткое самовозбуждение [1]. Для определения таких границ требуется специальное исследование. Но уже сейчас можно сказать, что области существования автоколебаний в исследованных системах шире тех, которые были определены с помощью линейной модели вследствие существования не выделенных еще областей с жестким самовозбуждением.

Важно отметить следующее обстоятельство. Условия возникновения автоколебаний выполняются как для систем с активацией конечным продуктом (аллостерический автокатализ), так и для систем с продуктным угнетением (аллостерическое угнетение). Однако автокатализ в биохимических системах встречается крайне редко, в то время как системы с продуктным угнетением, напротив, широко распространены. Это обстоятельство, очевидно, следует учитывать при разработке моделей биохимических генераторов.

Рассмотренная модель биохимической системы с обратной связью, по-видимому, в одинаковой мере применима как к системам кинетической регуляции, так и к системам генетического контроля над синтезом ферментов.

В заключение необходимо подчеркнуть следующее. В этой работе мы стремились главным образом описать обнаруженный феномен — возможность возникновения автоколебаний в системах ферментативных реакций с обратной связью, а также определить (в первом приближении) условия, при которых эта возможность реализуется. Поэтому мы не пытались давать исчерпывающие математические доказательства содержащихся в работе утверждений. Такие доказательства могли бы служить предметом самостоятельных работ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Андронсв А. А.*, *Витт А. А.*, *Хайкин С. Э.* Теория колебаний. Физматгиз, 1963.
2. *Карманов В. Г.*, *Савин, В. Н.* Бионика. Изд-во «Наука», 1965, стр. 463.
3. *Кребс Г.*, *Парди Г.*, *Диккенс Ф.* и др. Сб. «Регуляция клеточного обмена». ИЛ, 1962, стр. 17.
4. *Курош А. Г.* Курс высшей алгебры. Физматгиз, 1963, стр. 14.
5. *Сельков Е. Е.* Сб. «Моделирование в биологии и медицине». Киев, «Наукова думка», 1965.
6. *Сельков Е. Е.* Сб. «Труды семинаров по теоретическим и прикладным вопросам кибернетики», 4. Киев, 1966.
7. *Сельков Е. Е.* Настоящий сборник, стр. 7.
8. *Сельков Е. Е.* Настоящий сборник, стр. 93.
9. *Шанже Ж.-П.* Сб. «Регуляторные механизмы клетки». Изд-во «Мир», 1964, стр. 408.
10. *Шноль С. Э.* Сб. «Биологические часы». Изд-во «Мир», 1964, стр. 5.
11. *Чернавская Н. М.*, *Чернавский Д. С.* Успехи физ. наук, 1960, 72, 627.
12. *Boll M.*, *Holzer H.* Biochem. Z., 1965, **343**, No 4, 509.
13. *Bünning E.* Die physiologische Uhr. Zeitmessung an Organismen mit ungefahr tagesperiodischen Schwingugen. II. Aufl., Berlin — Götlingen — Heidelberg, 1963.
14. *Chance B.*, *Ghosh A.*, *Higgins J. J.*, *Maitra P. K.* Ann. N. Y. Acad. Sci., 1964, **115**, 1010.
15. *Chaplain R. A.*, *Abbitt R. M.*, *White D. C.-S.* Biochem. and Biophys. Res. Communs, 1965, **21**, 89.
16. *Frieden G.*, *Walter Ch.* Nature, 1963, **198**, 834.
17. *Goldacre R.* Cibernetica, 1960, No 2.
18. *Goodwin B. C.* Temporal organization in cells: a dynamic theory of cellular control processes. London, 1963.

19. *Goodwin C. B.* Sympos. Soc. Exper. Biol., 1964, 18, 301.
20. *Hastings J. W., Bode V. C.* Ann N. Y. Acad. Sci., 1962, 98, 876.
21. *Haugaard N.* Nature, 1963, **197**, 1072.
22. *Heinmets F.* «Electronic. Aspects Biochemistry». N. Y.— London, 1964, 415.
23. *Hess B., Brand K.* Abstr. of Papers, presented at the 150th Meeting Amer. Chem. Soc. Washington, 1965.
24. *Higgins J. J.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1964, 51, 989.
25. *Jacob F., Changeux J.-P., Monod J.* J. Mol. Biol., 1963, 6, No 4, 306.
26. *Karakashian M. W., Hastings J. W.* Proc. Nat. Acad. Sci., 1962, 48, 2130.
27. *Monod J., Jacob F.* Cold Spring Harbour Sympos. Quant. Biol., 1961, 26, 389.
28. *Passonneau J. V., Lowry O. H.* In: «Advances in Enzyme Regularion», v. 2, N. Y., 1964, p. 265.
29. *Pittendrigh C. S.* In «The Harvey Lectures», series 56, N. Y.— London, 1961, p. 93.
30. *Scott B. J.* Ann. N. Y. Acad. Sci., 1962, 98, 890.
31 *Sikyta B., Slasák J.* Biochim. et biophys. acta, 1965, **100**, 311.
32. *Sollberger A.* Biological rhythm research. Amsterdam — London — N. Y., 1965.
33. *Spangler R. A., Snell F. M.* Nature, 1961, **191**, 457.
34. *Walter Ch., Frieden E.* Advances Enzymol., 1963, **25**, 167.
35. *Wilson A. T., Calvin M.* J. Amer. Chem. Soc., 1955, **77**, 5948.
36. *Wyatt H. V.* J. Theoret. Biol., 1964, **6**, N 3, 441.
37. *Vinuela E., Salas M. L., Sols A.* Biochem. and Biophys. Res. Communs, 1963, **12**, 140.

О ВОЗМОЖНОСТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ АВТОКОЛЕБАНИЙ В ФЕРМЕНТАТИВНЫХ РЕАКЦИЯХ С СУБСТРАТНЫМ И ПРОДУКТНЫМ УГНЕТЕНИЯМИ

Е. Е. СЕЛЬКОВ

Институт биофизики АН СССР, Пущино-на-Оке

В работе описана кинетическая модель незамкнутой мономолекулярной ферментативной реакции, фермент которой угнетается одновременно субстратом и продуктом. Математический анализ показывает, что в реакциях, соответствующих подобной модели, при определенных условиях должны возникать автоколебания концентрации реагирующих веществ. Эта модель может быть использована для объяснения нередко наблюдаемых периодических колебаний в различных биохимических процессах [11].

Распространенность субстратного, продуктного и комбинированного угнетений ферментов

Угнетение ферментов избытком субстрата — очень распространенное явление [1—6, 13—15, 17—25, 28—33, 35—39, 41—48, 50—55, 57—66, 68—101, 104—106] [1]. Независимо от конкретного

[1] Приводимая в конце статьи библиография работ, относящихся к суб-

механизма, а таких механизмов, по-видимому, много [2, 6, 15, 36, 48] — субстратное угнетение обнаруживается по более или менее выраженному падению начальной скорости реакции при превышении некоторой концентрации субстрата, называемой оптимальной (рис. 1).

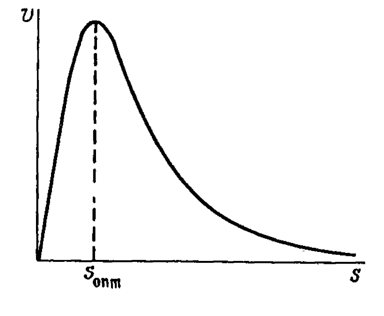


Рис. 1. Характерная зависимость стационарной скорости v в реакции с субстратным угнетением от концентрации субстрата s

$s_{опт}$ — оптимальная концентрация субстрата

По-видимому, большая часть известных в настоящее время ферментов способна угнетаться субстратами. Физиологически важные ферменты, как-то АТФазы сократительных белков [5, 44, 50—52, 63, 81, 99, 114, 125, 127, 131, 132, 136], мембранные [13, 111] и митохондриальные [29, 117] АТФазы, узловые гликолитические ферменты — фосфофруктокиназа A [14, 20, 37, 46, 54, 59, 85, 89, 118, 121, 122, 128, 134] и гексозодифосфатаза (фруктозо-1,6-дифосфатаза) [65, 80, 90, 104, 105, 119, 126], ацетилхолинэстераза [4, 66, 75, 108, 124, 133] принадлежат именно к такому типу ферментов. Угнетаются субстратами и важнейшие ферменты, контролирующие биосинтез белка: ДНК-полимераза [109], дезоксирибонуклеаза [77, 68, 130, 138], кислая и щелочная рибонуклеазы [32, 35, 71]. Список некоторых ферментов, угнетаемых субстратами, с указанием величин оптимальных концентраций ($s_{опт}$) представлен в таблице.

Широко распространено мнение, согласно которому угнетение субстратом неспецифично и нефизиологично, ибо, как полагают, оно проявляется лишь при очень высоких, не встречающихся in vivo концентрациях субстратов. Однако имеющиеся экспериментальные данные свидетельствуют о том, что угнетение ферментативной активности нередко наблюдается при весьма низких, вполне физиологических уровнях субстратов. В качестве примера можно привести следующие данные.

При средней концентрации АТФ в мышце порядка 5×10^{-3} M угнетение АТФазной активности сократительных белков наступает при концентрации АТФ порядка 10^{-4} M [5, 114] и ниже [114]. Угнетение фосфофруктокиназы A избытком АТФ наступает в разных тканях и при различных условиях в пределах концентрации АТФ от 2×10^{-5} M [118] до 5×10^{-4} M [97, 101, 118]. Угнетение фруктозо-1,6-дифосфатазы — в пределах от 2×10^{-6} M [105]

стратному угнетению, ни в коей мере не претендует на исчерпывающую полноту. Полное перечисление таких работ заняло бы слишком много места.

Ферменты, угнетаемые субстратами и продуктами

№	Шифр по работе [7]	Тривиальное название фермента	Угнетающий субстрат	$s_{опт}$, *моль/л**	Угнетающий продукт**
1	1.1.1.1	Алкогольдегидрогеназа	Спирты	$2\cdot10^{-4}$ [93]	Альдегиды [34, 93, 123]
			Альдегиды	$1\cdot10^{-3}$ [93]	Спирты [34, 93, 123]
2	1.1.1.3	Гомосериндегидрогеназа	β-Полуальдегид аспарагиновой кислоты	$3\cdot10^{-4}$ [98]	Гомосерин [98]
			НАДФ-H_2	$5\cdot10^{-4}$ [98]	НАДФ [98]
			НАДФ	$1\cdot10^{-3}$ [98]	НАДФ-H_2 [98]
3	1.1.1.7	Пропандиолфосфатдегидрогеназа	НАД	$1\cdot10^{-3}$ [70]	+
4	1.1.1.8	α-Глицерофосфатдегидрогеназа	α-Глицерофосфат	$3\cdot10^{-3}$ [22]	НАДФ-H_2 [22]
5	1.1.1.9	*D*-Ксилулозоредуктаза	*D*-Ксилулоза	$1\cdot10^{-3}$ [56]	+
6	1.1.1.10	*L*-Ксилулозоредуктаза	*L*-Ксилулоза	$2\cdot10^{-3}$ [56]	+
7	1.1.1.27	Лактатдегидрогеназа	Пируват	$2\cdot10^{-4}$ [100]	*L*-Лактат, НАД [22, 34, 100, 123]
8	1.1.1.37	Малатдегидрогеназа	Оксалоацетат	$4\cdot10^{-5}$ [31]	Малат, НАД [22, 102, 123]
9	1.1.1.40	Малатдегидрогеназа (декарбоксилирующая)	*L*-Малат	$2\cdot10^{-3}$ [95]	+
10	1.1.1.41	Изоцитратдегидрогеназа	*D*-Изоцитрат	$8\cdot10^{-4}$ [45]	α-Кетоглутарат [107]
11	1.1.1.42	Изоцитратдегидрогеназа	НАДФ	$1\cdot10^{-4}$ [28]	НАД, α-Кетоглутарат [34]
12	1.1.1.47	Глюкозодегидрогеназа	*D*-Глюкоза	$2\cdot10^{-3}$ [53]	+
13	1.2.1.10	Альдегиддегидрогеназа	Ацетальдегид	$1\cdot10^{-4}$ [59]	+
14	1.2.3.2	Ксантиноксидаза	Ксантин	$4\cdot10^{-5}$ [135]	Мочевина [123]

* $s_{опт}$ — оптимальная концентрация продукта. В таблице указаны самые низкие значения $s_{опт}$, найденные в литературе. Наряду с работами, посвященными исследованию субстратного угнетения, в таблице цитируются также работы, авторы которых о субстратном угнетении ничего не говорят, но приводимые ими табличные или графические данные свидетельствуют о наличии такого угнетения.

** Знак + означает угнетение продуктами в силу обратимости реакции: в обратимых реакциях продукты являются конкурентными по отношению к субстратам ингибиторами ферментов.

№	Шифр по работе [7]	Тривиальное название фермента	Угнетающий субстрат	$s_{опт}$, *моль/л**	Угнетающий продукт**
15	1.4.1.1	Аланиндегидрогеназа	Пируват	$3 \cdot 10^{-3}$ [137]	*L*-Аланин, НАД [137]
16	1.4.1.3	Глютаматдегидрогеназа	НАД-H_2	$1 \cdot 10^{-4}$ [39]	α-Кетоглутарат, НАД [34, 39]
17	1.4.3.4	Моноаминоксидаза	Серотонин	$1 \cdot 10^{-3}$ [129]	—
18	1.6.5.2	Менадионредуктаза	Менадион	$2 \cdot 10^{-4}$ [41]	—
19	1.11.1.1	НАД-пероксидаза	НАД-H_2	$4 \cdot 10^{-4}$ [33]	—
20	2.1.1.1	Никотинамидметилтрансфераза	*S*-Аденозил-метионин	$5 \cdot 10^{-5}$ [78]	—
21	2.1.3.3	Орнитин-карбамоилтрансфераза	*L*-Орнитин	$4 \cdot 10^{-3}$ [64]	—
22	2.3.1.7	Карнитин-ацетилтрансфераза	*DL*-Пальмитилкарнитин	$2{,}5 \cdot 10^{-4}$ [92]	Пальмитил-КоА, *DL*-карнитин, [92]
			Пальмитил-КоА	$2 \cdot 10^{-5}$ [92]	*DL*-Пальмитилкарнитин КоА [92]
23	2.6.1.12	Аланин-кетокислотная аминотрансфераза	Фенилпируват	$1 \cdot 10^{-3}$ [110]	α-Кето-β-метилвалерат [110]
24	2.7.1.1	Гексокиназа	АТФ при $[Mg^{++}] < 2 \cdot 10^{-3} M$	$5 \cdot 10^{-4}$ [86]	Глюкозо-6-фосфат, АДФ [34]
25	2.7.1.2	Глюкокиназа	*D*-Глюконат	$1{,}7 \cdot 10^{-3}$ [76]	—
			АТФ при $[Mg^{++}] < 1 \cdot 10^{-3} M$	$3 \cdot 10^{-3}$ [76]	—
26	2.7.1.4	Фруктокиназа	АТФ при $[Mg^{++}] < 2 \cdot 10^{-3} M$	$1 \cdot 10^{-3}$ [94]	АДФ [94]
27	2.7.1.6	Галактокиназа	Галактоза	$2 \cdot 10^{-3}$ [18]	—
28	2.7.1.11	Фосфофруктокиназа *А* [121]	АТФ	$2 \cdot 10^{-5}$ [118]	—
29	2.7.1.31	Глицераткиназа	АТФ при $[Mg^{++}] \leqslant 2 \cdot 10^{-3} M$	$1{,}5 \cdot 10^{-3}$ [113]	—
30	2.7.2.2	Карбаматкиназа	Карбамат аммония	$2{,}5 \cdot 10^{-2}$ [62]	Карбамоилфосфат, АДФ [62]
31	2.7.2.3	Фосфоглицераткиназа	АТФ при $[Mg^{++}] \leqslant 1 \cdot 10^{-4} M$	$5 \cdot 10^{-4}$ [74]	+
32	2.7.3.2	Креатинкиназа	АТФ при $[Mg^{++}] \leqslant 5 \cdot 10^{-4} M$	$5 \cdot 10^{-4}$ [91]	АДФ, креатин-фосфат [67]

№	Шифр по [работе 7]	Тривиальное название фермента	Угнетающий субстрат	$s_{опт}$, *моль/л**	Угнетающий продукт**
33	2.7.4.4	Нуклеозидмонофосфаткиназа	АТФ (акцептором служит дезокси-ГМФ)	$1\cdot10^{-3}$ [47]	—
			Дезокси-АМФ	$6{,}7\cdot10^{-4}$ [47]	—
34	2.7.5.4	Дифосфоглицератмутаза	3-фосфоглицерат	$6{,}7\cdot10^{-3}$ [60]	2,3-Дифосфоглицерат [60]
35	2.7.7.7	ДНК-полимераза	ДНК	10÷20 *мг/л* [109]	—
36	2.7.7.9	Глюкозо-1-фосфат-уридилтрансфераза	Пирофосфат	$7\cdot10^{-3}$ [112]	+
37	2.7.7.10	Галактозо-1-фосфат-уридилтрансфераза	УДФ-галактоза	$5\cdot10^{-4}$ [69]	+
38	3.1.1.1	Карбоксилэстераза, алиэстераза	Этилбутират	$3\cdot10^{-3}$ [88]	—
39	3.1.1.3	Липаза	Этил-*L*-манделат	$1\cdot10^{-2}$ [19]	—
40	3.1.1.5	Фосфолипаза В	Лизолетицин	$2\cdot10^{-3}$ [30]	—
41	3.1.1.7	Ацетилхолинэстераза	Ацетилхолин	$1\cdot10^{-3}$ [4]	—
42	3.1.3.1	Щелочная фосфатаза	Фенилфосфат натрия	$2\cdot10^{-3}$ [3]	Неорганический фосфат [115]
43	3.1.3.2	Кислая фосфатаза	3-фосфоглицерат	$1\cdot10^{-3}$ [61]	Неорганический фосфат, фенол [61, 115, 123]
44	3.1.3.11	Гексозодифосфатаза (фруктозо-1,6-дифосфатаза)	Фруктозо-1,6-дифосфат	$2\cdot10^{-6}$ [105]	—
45	3.1.4.5	Дезоксирибонуклеаза	ДНК	$2\cdot10^{-3}$ [138]	Смесь нуклеотидов [123]
46	3.1.4.8	Щелочная рибонуклеаза	РНК	1,3÷2,3 *г/л* [35]	Нуклеотиды [123]
		Кислая рибонуклеаза	РНК	0,7÷1 *г/л* [35]	Нуклеотиды [123]
47	3.1.6.1	Арилсульфатаза *A*γ	2-Гидрокси-5-нитрофенилсульфат	$3\cdot10^{-3}$ [21]	—
48	3.2.1.23	β-Галактозидаза	*p*-Нитрофенил-β-*D*-галактозид (pH 3,6)	$2\cdot10^{-3}$ [42]	Лактоза, галактоза [16, 42]

№	Шифр по работе [7]	Тривиальное название фермента	Угнетающий субстрат	$s_{опт}$, *моль/л**	Угнетающий продукт **
			p-Аминофенил-β-*D*-галактозид (pH 4,5)	$1\cdot10^{-2}$ [42]	—
			Фенил-β-*D*-галактозид (pH 3,7)	$5\cdot10^{-3}$ [42]	—
			Метилумбеллиферил-β-*D*-галактозид	$2,5\cdot10^{-4}$ [42]	—
49	3.2.1.26	β-Фруктофуранозидаза (инвертаза)	Сахароза	$1\cdot10^{-1}$ [17]	Фруктоза, глюкоза, сорбоза [27, 116, 123]
50	3.2.1.31	β-Глюкоуронидаза	β-Глюкоуроновая кислота	$1\cdot10^{-4}$ [38]	Фенолфталеин [38]
			Фенолфталеин	$2\cdot10^{-4}$ [38]	—
			Фенолфталеин-глюкоуронид	$5\cdot10^{-4}$ [38]	—
51	3.4.2.1	Карбоксипептидаза А	Гиппурил-*DL*-β-фенил—лактат	$1\cdot10^{-3}$ [79]	*L*-Фенилаланин [57, 123]
52	3.4.4.4	Трипсин	Альбумин	0,1 *г/л* [1]	NH_3 [123]
53	3.4.4.5	α-Химотрипсин	Казеин	1,25 *г/л* [43]	NH_3 [123]
54	3.5.1.4	Амидаза	Гексанамид	$1\cdot10^{-2}$ [23]	—
55	3.5.1.5	Уреаза	Мочевина	$1\cdot10^{-2}$ [58]	NH_4^+, CO_2 [123]
56	3.5.3.1	Аргиназа	Аргинин	$3\cdot10^{-2}$ [87]	Орнитин, гуанидинацетат [123]
57	3.6.1.1	Неорганическая пирофосфатаза	Пирофосфат	$4\cdot10^{-4}$ [55]	—
58	3.6.1.3	Миозин,	АТФ	$5\cdot10^{-5}$ [114]	АДФ [26, 29, 99, 131]
		актомиозин	АТФ	$1\cdot10^{-4}$ [5]	Неорганический фосфат [99]
59	3.6.1.4	Мембранная АТФаза (Mg^{++}-активируемая)	АТФ при $[Mg^{++}]=1\cdot10^{-3}M$	$5\cdot10^{-4}$ [111]	—
			$[Mg^{++}]=2\cdot10^{-3}M$	$1\cdot10^{-3}$ [111]	—
			$[Mg^{++}]=4\cdot10^{-3}M$	$2\cdot10^{-3}$ [111]	—
60	4.1.1.28	Окситриптофан декарбоксилаза	5-Гидрокситриптофан	$8\cdot10^{-4}$ [25]	—
61	4.2.1.21	Фосфопируватгидратаза (энолаза)	2-Фосфоглицерат	$1\cdot10^{-3}$ [134]	+

Окончание

№	Шифр по работе [7]	Тривиальное название фермента	Угнетающий субстрат	$s_{опт}$, *моль/л**	Угнетающий продукт**
62	5.1.3.3	Альдозо-1-эпимераза	α-*D*-галактоза	$6{,}7 \cdot 10^{-2}$ [122]	+
			α-*D*-глюкоза	$5 \cdot 10^{-1}$ [122]	+
63	5.4.2.1	Фосфоглицерат-фосфомутаза	3-фосфоглицерат	$1 \cdot 10^{-2}$ [37]	+
64	5.4.99.2	Метилмалонил-КоА-мутаза	Метилмалонил-КоА	$6 \cdot 10^{-4}$ [20]	+
65	6.2.1.1	Ацетил-КоА-синтетаза	АТФ	$2 \cdot 10^{-3}$ [128]	+
			Ацетат	$2 \cdot 10^{-3}$[128]	—
			Кофермент А	$1{,}2 \cdot 10^{-3}$ [128]	—
66	6.3.1.2	Глутаминсинтетаза	Глутамат	$2 \cdot 10^{-3}$ [46]	АДФ, неорганический фосфат [103]
			Гидроксиламин	$1 \cdot 10^{-3}$ [46]	Глутамин [46]
67	6.3.2.4	*D*-Аланин-*D*-аланинлигаза	АТФ при $[Mg^{++}] = 10^{-3} M$	$2 \cdot 10^{-4}$ [89]	—
68	6.4.1.1	Пируваткарбоксилаза	Пируват	$1 \cdot 10^{-3}$ [54]	—
			АТФ	$2 \cdot 10^{-3}$ [54]	—
69	6.4.1.2	Ацетил-КоА-карбоксилаза	Ацетил-КоА	$1 \cdot 10^{-4}$ [85]	Малонил-КоА [85]

до 2×10^{-4} *M* [104, 119] фруктозо-1,6-дифосфата, концентрация которого, по данным Салас и других [106], полученным на дрожжах, колеблется от 6×10^{-4} *M* (аэробные условия) до 3×10^{-3} *M* (анаэробные условия). В работе [120] продемонстрирована очень высокая специфичность субстратного угнетения.

Не менее распространенным явлением в биохимических системах можно считать угнетение ферментов продуктами катализируемых ими реакций [16, 26, 27, 34, 40, 49, 57, 67, 102, 103, 107, 115, 116, 123]. По оценке Уолтера и Фридена [40, 123], не менее половины исследованных ферментов угнетается продуктами.

Суммируя данные, относящиеся к случаям субстратного [1—6, 13—15, 17—25, 28—33, 35—39, 41—48, 50—55, 57—66, 68—70, 72—101, 104, 105] и продуктного [16, 26, 27, 34, 40, 49, 57, 67, 102, 103, 107, 115, 116, 123] угнетения, можно ожидать, что многие ферменты угнетаются одновременно и субстратами и продуктами. Непосредственных данных, относящихся к такому двустороннему

угнетению, очень мало. Но, сопоставляя работы различных авторов, изучавших раздельно субстратное или продуктное угнетение на одних и тех же ферментах, можно убедиться в том, что двустороннее угнетение — очень распространенное явление. Например, здесь уже говорилось об угнетении АТФаз избытком АТФ. По другим данным, АТФазы угнетаются своими продуктами — АДФ [26, 29, 99, 131] и неорганическим фосфатом [99]. Предполагается, что АДФ является аллостерическим ингибитором АТФазы актимиозина [26]. Упоминавшаяся уже дезоксирибонуклеаза и рибонуклеазы также угнетаются своими продуктами [123]. Эти и многие другие ферменты, угнетаемые и субстратами и продуктами, перечислены в таблице. Как видно из этой таблицы, более половины ферментов, угнетаемых субстратами, угнетается и продуктами. Среди них такие классические энзимологические объекты, как уреаза, β-фруктофуранозидаза (инвертаза), трипсин, α-химотрипсин.

На основании приведенных здесь данных можно утверждать, что комбинированное угнетение ферментов — вполне физиологическое (по крайней мере, для части изученных ферментов) явление.

Перейдем к исследованию кинетики реакций, катализируемых такими ферментами.

Кинетическая модель ферментативной реакции, угнетаемой субстратом и продуктом

Для облегчения последующего анализа остановимся на простейшей модели реакции, угнетаемой субстратом и продуктом. Такой моделью может служить реакция, в которой угнетение субстратом и продуктом происходит неконкурентно в соответствии со следующей кинетической схемой:

$$\left.\begin{array}{ll} \xrightarrow{v_{п}} S_1 + E \rightleftarrows S_1E & (\pm 1) \\ S_1E \rightleftarrows E + S_2 \xrightarrow{v_{н}} & (\pm 2) \\ S_1 + S_1E \rightleftarrows S_1S_1E & (\pm 3) \\ S_2 + E \rightleftarrows ES_2 & (\pm 4) \\ S_2 + S_1E \rightleftarrows S_1ES_2 & (\pm 5) \\ S_2 + S_1S_1E \rightleftarrows S_1S_1ES_2 & (\pm 6) \end{array}\right\} \qquad (1)$$

где S_1 — субстрат; S_2 — продукт; E — фермент; S_1E — активный ферментсубстратный комплекс; S_1S_1E, ES_2, S_1ES_2, $S_1S_1ES_2$ — пассивные комплексы; цифры в скобках справа — номера констант скоростей прямых (+) и обратных (—) реакций.

При неконкурентном угнетении продуктом сродство продукта к ферменту и фермент-субстратному комплексу (по определению)

одинаково, поэтому далее следует считать

$$k_{+4} = k_{+5} = k_{+6}, \; k_{-4} = k_{-5} = k_{-6}.$$

На схеме $v_и$ и $v_н$ обозначают скорость притока субстрата, порождаемого некоторым источником, и скорость стока продукта в нагрузку соответственно. Под нагрузкой здесь подразумеваются различные процессы, потребляющие продукт.

Отметим, что наличие источника и нагрузки означает, что система (1) незамкнута.

В подавляющем большинстве случаев источник может быть описан уравнением [10]

$$v_и = v_0 - k_и s_1, \tag{2}$$

в котором v_0 — максимальная скорость образования субстрата при концентрации субстрата $s_1 = 0$ (здесь и далее для удобства концентрации обозначаются курсивными прописными буквами без квадратных скобок); $k_и$ — константа, определяемая параметрами источника.

Если в качестве нагрузки принять мономолекулярную необратимую ферментативную реакцию, то, пренебрегая переходными процессами в ней, можно записать [6]

$$v_н = \frac{V s_2}{K_m + s_2}. \tag{3}$$

где V — максимальная скорость при $s_2 \to \infty$; K_m — константа Михаэлиса [6]: $s_2 \equiv [S_2]$.

Уравнения динамики модели и их асимптотические приближения

Обозначим $z_1 \equiv [E]$, $z_2 \equiv [S_1E]$, $z_3 \equiv [S_1S_1E]$, $z_4 \equiv [ES_2]$, $z_5 \equiv [S_1ES_2]$, $z_6 \equiv [S_1S_1ES_2]$. Применив к схеме (1) закон сохранения и закон действия масс, получим следующую систему дифференциальных уравнений:

$$\left.\begin{aligned}
\dot{s}_1 &= v_и - k_{+1}s_1z_1 + k_{-1}z_2 - k_{+3}s_1z_2 + k_{-3}z_3,\\
\dot{s}_2 &= -v_н + k_{+2}z_2 - (k_{-2}s_2 + k_{+4}s_2)\,z_1 + k_{-4}z_4 - k_{+4}s_2z_2 + \\
&\qquad + k_{-4}z_5 - k_{+4}s_2z_3 + k_{-4}z_6,\\
\dot{z}_1 &= -(k_{+1}s_1 + k_{-2}s_2 + k_{+4}s_2)\,z_1 + (k_{-1} + k_{+2})\,z_2 + k_{-4}z_5,\\
\dot{z}_2 &= (k_{+1}s_1 + k_{-2}s_2)\,z_1 - (k_{-1} + k_{+2})\,z_2 - (k_{+3}s_1 + k_{+4}s_2)\,z_2 + \\
&\qquad + k_{-3}z_3 + k_{-4}z_5,\\
\dot{z}_3 &= k_{+3}s_1z_2 - k_{-3}z_3 - k_{+4}s_2z_3 + k_{-4}z_6,\\
\dot{z}_4 &= k_{+4}s_2z_1 - k_{-4}z_4,\\
\dot{z}_5 &= k_{+4}s_2z_2 - k_{-4}z_5,\\
\dot{z}_6 &= k_{+4}s_2z_3 - k_{-4}z_6,
\end{aligned}\right\} \tag{4}$$

в которой дифференцирование ведется по времени t. Легко заметить, что в этой системе $\sum_{i=1}^{6} \dot{z}_i = 0$, следовательно, система имеет линейный интеграл $\sum_{i=1}^{6} z_i = e_0$, где e_0 — полная концентрация фермента.

Исследование системы (4) в общем виде представляет собой довольно тяжелую задачу. Эта задача заметно облегчается, если на переменные и параметры наложить некоторые ограничения.

Во-первых, мы ограничимся случаем, в котором реакцию (1) можно считать необратимой:

$$k_{+2} = 0. \tag{5}$$

Во-вторых, если учесть реальные соотношения между величинами, входящими в систему (4), то окажется, что эта система имеет большие и малые параметры. Действительно, если масштаб измерения концентраций подобрать так, чтобы $s_1 \sim 1$ и $s_2 \sim 1$, то в подавляющем большинстве случаев будут выполняться неравенства

$$\left.\begin{aligned} &e_0 \ll 1, \\ &k_{\pm 1},\ k_{+2},\ k_{\pm 3},\ k_{\pm 4} \gg 1. \end{aligned}\right\} \tag{6}$$

Используя эти ограничения, произведем замену переменных и обозначим параметры

$$z_i \equiv \varepsilon w_i,\ k_{\pm j} \equiv \frac{1}{\varepsilon} e_{\pm j} \quad (j = 1, 2, 3, 4),$$

где ε — малый масштабный множитель. Тогда система (4) примет вид:

$$\left.\begin{aligned}
\dot{s}_1 &= v_{\text{и}} - e_{+1}s_1w_1 + e_{-1}w_2 - e_{+3}s_1w_2 + e_{-3}w_3, \\
\dot{s}_2 &= -v_{\text{н}} + e_{+2}w_2 - e_{+4}s_2w_1 + e_{-4}w_4 - e_{+4}s_2w_2 + e_{-4}w_5 - \\
&\qquad\qquad - e_{+4}s_2w_3 + e_{-3}w_6, \\
\varepsilon\dot{w}_1 &= -(e_{+1}s_1 + e_{+4}s_2)w_1 + (e_{-1} + e_{+2})w_2 + e_{-4}w_5, \\
\varepsilon\dot{w}_2 &= e_{+1}s_1w_1 - (e_{-1} + e_{+2})w_2 - (e_{+3}s_1 + e_{+4}s_2)w_2 + e_{-3}w_3 + e_{-4}w_5, \\
\varepsilon\dot{w}_3 &= e_{+3}s_1w_2 - e_{-3}w_3 - e_{+4}s_2w_3 + e_{-4}w_6, \\
\varepsilon\dot{w}_4 &= e_{+4}s_2w_1 - e_{-4}w_4, \\
\varepsilon\dot{w}_5 &= e_{+4}s_2w_2 - e_{-4}w_5, \\
\varepsilon\dot{w}_6 &= e_{+4}s_2w_3 - e_{-4}w_6.
\end{aligned}\right\} \tag{7}$$

В этой системе перед производными $\dot{w}_i$ стоит малый параметр ε. Используя это обстоятельство, можно существенно упростить си-

стему (4), заменив ее асимптотическим приближением. Для этого сделаем предельный переход [9, 12][1] $\varepsilon \to 0$. В результате такого перехода и незначительных упрощений получается вырожденная система, которая в исходных обозначениях переменных имеет следующий вид:

$$\left.\begin{aligned}
\dot{s}_1 &= v_{\text{н}} - k_{+1}s_1z_1 + k_{-1}z_2,\\
\dot{s}_2 &= -v_{\text{н}} + k_{+2}z_2,\\
k_{+1}s_1z_1 &- (k_{-1} + k_{+2})\, z_2 = 0,\\
k_{+3}s_1z_2 &- k_{-3}z_3 = 0,\\
k_{+4}s_2z_1 &- k_{-4}z_4 = 0,\\
k_{+4}s_2z_2 &- k_{-4}z_5 = 0,\\
k_{+4}s_2z_3 &- k_{-4}z_6 = 0,\\
\sum_{i=1}^{6} z_i &= e_0.
\end{aligned}\right\} \qquad (7')$$

Решая вырожденную часть системы (7′) относительно z_1 и z_2 и подставляя найденные выражения для этих неизвестных в ее первые два уравнения, получим следующую систему второго порядка:

$$\left.\begin{aligned}
\dot{s}_1 &= v_{\text{и}} - \frac{k_{+2}e_0\dfrac{s_1}{K_{s_1}}}{\left(1 + \dfrac{s_2}{K_{s_2}}\right)\left[1 + \dfrac{s_1}{K_{s_1}} + \dfrac{K_{s_1}}{K'_{s_1}}\left(\dfrac{s_1}{K_{s_1}}\right)^2\right]},\\
\dot{s}_2 &= \mu\left\{\frac{k_{+2}e_0\dfrac{s_1}{K_{s_1}}}{\left(1 + \dfrac{s^2}{K_{s_2}}\right)\left[1 + \dfrac{s_1}{K_{s_1}} + \dfrac{K_{s_1}}{K'_{s_1}}\left(\dfrac{s_1}{K_{s_1}}\right)^2\right]} - v_{\text{н}}\right\}.
\end{aligned}\right\}$$

где $K_{s_1} = \dfrac{k_{-1} + k_{+2}}{k_{+1}}$, $K'_{s_1} = \dfrac{k_{-3}}{k_{+3}}$, $K_{s_2} = \dfrac{k_{-4}}{k_{+4}}$.

Введем безразмерные переменные — относительные концентрации субстрата $\left(x = \dfrac{s_1}{K_{s_1}}\right)$, продукта $\left(y = \dfrac{s_2}{K_{s_2}}\right)$ и безразмерного времени $\left(\tau = \dfrac{k_{+2}e_0}{K_{s_1}}\, t\right)$.

---

[1] Можно показать, что матрица, образованная из линейного приближения последних пяти уравнений системы (7), имеет собственные значения с отрицательными действительными частями. Следовательно, необходимое условие теоремы Тихонова [12] в данном случае удовлетворяется.

Тогда с учетом выражений (2) и (3) получим в окончательном виде асимптотическое выражение системы (4)

$$\left.\begin{aligned} \dot{x} &= \nu_0 - \xi x - \frac{x}{(1+y)(1+x+\alpha x^2)}, \\ \dot{y} &= \mu\left[\frac{x}{(1+y)(1+x+\alpha x^2)} - \frac{\beta y}{\gamma + y}\right], \end{aligned}\right\} \tag{8}$$

где использованы обозначения:

$$\nu_0 = \frac{v_0}{k_{+2}e_0}, \tag{9}$$

$$\xi = \frac{k_{и}K_{s_1}}{k_{+2}e_0}, \tag{10}$$

$$\alpha = \frac{K_{s_1}}{K'_{s_1}}, \tag{11}$$

$$\mu = \frac{K_{s_1}}{K_{s_2}}, \tag{12}$$

$$\beta = \frac{V}{k_{+2}e_0}, \tag{13}$$

$$\gamma = \frac{K_m}{K_{s_2}} \tag{14}$$

и дифференцирование ведется по безразмерному времени τ. Предположим, что все параметры этой системы (9)—(14) отличны от нуля.

Покажем, что при определенных соотношениях параметров в системе (8), а следовательно, и в системах (4) и (1) могут возникать автоколебания. С этой целью исследуем систему (8) на устойчивость по первому приближению.

Условия возникновения автоколебаний в модели

Для исследования системы (8) по первому приближению определим координаты стационарных состояний, исходя из условия, что

$$\nu_0 - \xi x - \frac{x}{(1+y)(1+x+\alpha x^2)} = 0,$$

$$\frac{x}{(1+y)(1+x+\alpha x^2)} - \frac{\beta y}{\gamma + y} = 0.$$

Точное решение этой системы крайне громоздко, так как оно сводится к решению кубического уравненя общего вида. Решение упрощается, если считать, что $\gamma \ll y$. Примем это условие. Тогда можно положить

$$\frac{\beta y}{\gamma + y} \approx \beta, \tag{15}$$

после чего находим:

$$x_0 = \frac{\nu_0 - \beta}{\xi}, \qquad y_0 = \frac{\dfrac{\nu_0 - \beta}{\xi}}{\beta\left[1 + \left(\dfrac{\nu_0 - \beta}{\xi}\right) + \alpha\left(\dfrac{\nu_0 - \beta}{\xi}\right)^2\right]} - \beta.$$

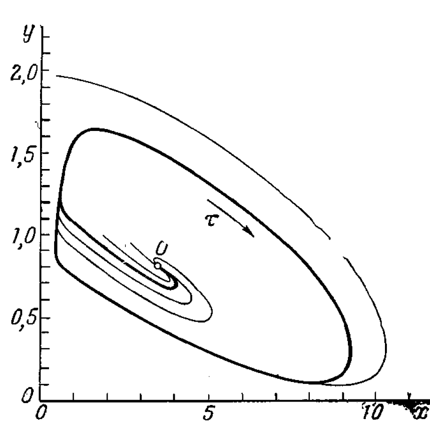


Рис. 2. Фазовая плоскость переменных x и y при $\alpha = 1$; $\beta = 0{,}12$; $\gamma = 0{,}035$; $\mu = 0{,}1$; $\nu_0 = 0{,}14$; $\xi = 0{,}007$

Точка O представляет стационарное состояние. Стрелкой показано направление движения во времени

Рис. 3. Изменение безразмерных концентраций продукта (y) и субстрата (x) во время τ при начальных условиях, соответствующих точке O на рис. 2

В достаточно малой окрестности стационарного состояния с координатами x_0 и y_0 система (8) может быть заменена системой первого приближения, матрица которой имеет вид:

$$\begin{pmatrix} -\xi - \dfrac{1 - \alpha x_0^2}{(1 + y_0)(1 + x_0 + \alpha x_0^2)^2} & \dfrac{x_0}{(1 + y_0)^2 (1 + x_0 + \alpha x_0^2)}, \\ \dfrac{\mu (1 - \alpha x_0^2)}{(1 + y_0)(1 + x_0 + \alpha x_0^2)^2} & -\dfrac{\mu x_0}{(1 + y_0)^2 (1 + x_0 + \alpha x_0^2)}. \end{pmatrix} \qquad (16)$$

Эта матрица составлена с учетом приближения (15). Стационарное состояние неустойчиво, если след этой матрицы равен нулю или больше:

$$-\xi - \frac{1 - \alpha x_0^2}{(1 + y_0)(1 + x_0 + \alpha x_0^2)^2} - \frac{\mu x_0}{(1 + y_0)^2 (1 + x_0 + \alpha x_0^2)} \geqslant 0$$

или $\qquad (17)$

$$\xi + \frac{1 - \alpha x_0^2}{(1 + y_0)(1 + x_0 + \alpha x_0^2)} + \frac{\mu x_0}{(1 + y_0)^2 (1 + x_0 + \alpha x_0^2)} \leqslant 0.$$

Как видно из последнего неравенства, для его удовлетворения необходимо (но не достаточно!), чтобы $\alpha x_0^2 > 1$. Допустим для простоты, что $\alpha x_0^2 \gg 1$, тогда

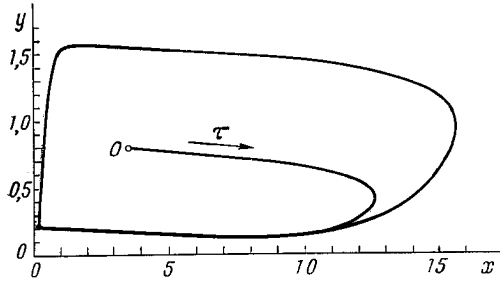


Рис. 4. Фазовая плоскость переменных x и y при $\mu = 0{,}01$

Остальные параметры те же, что на рис. 2. Стрелкой показано направление движения во времени

$$y_0 \approx \frac{\xi}{\alpha\beta(\nu_0 - \beta)} - 1,$$

и неравенство (17) приводится к следующему простому виду:

$$\frac{\xi}{\sqrt{\alpha}} \geqslant \frac{\beta(\nu_0 - \beta)}{\sqrt{2\beta - \nu_0}} \sqrt{\mu}, \qquad (18)$$

где

$$\frac{\nu_0}{2} < \beta \leqslant \nu_0. \qquad (19)$$

При удовлетворении неравенств (17) или (18) система (8) имеет положение равновесия типа неустойчивого фокуса или неустойчивого узла. Можно предположить, что система, покидая такое положение равновесия, вовлекается в периодическое движение по предельному циклу. Это предположение подтверждается результатами вычислительных экспериментов, проведенных на цифровой вычислительной машине (ЦВМ).

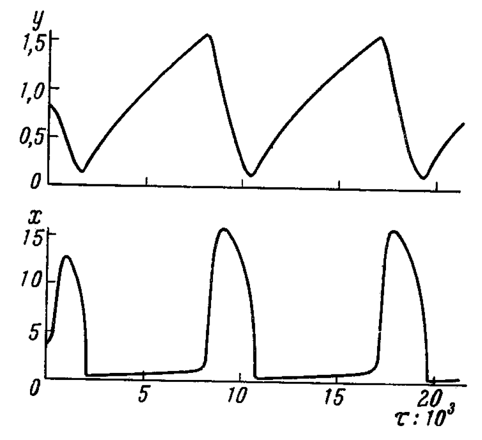


Рис. 5. Изменение безразмерных концентраций продукта (y) и субстрата (x) во времени τ при $\mu = 0{,}01$

Остальные параметры те же, что и на рис. 2

Результаты вычислительных экспериментов

Для проверки предположения о существовании предельного цикла в системе (8) при параметрах, удовлетворяющих неравенствам (17) или (18), были проведены вычислительные эксперименты. Эти эксперименты заключались в численном решении на ЦВМ задачи Коши для системы (8) при различных значениях параметров (9)—(14) и разных начальных условиях. Для решения применялся метод Рунге—Кутта четвер-

того порядка с фиксированным шагом счета [8]. Величина шага корректировалась у пульта машины программистом в пределах от 0,05 до 2,0 для сохранения желаемой точности вычислений (0,1%) и высокой скорости счета. На рис. 2—5 представлены некоторые результаты этих вычислений.

Использовавшиеся для вычислений параметры удовлетворяют неравенствам (17) и (18). Следовательно, эти неравенства можно назвать условиями возникновения автоколебаний в системе (8), если $\gamma \approx 0$. Если же значение γ достаточно велико, система (8) может иметь три положения равновесия, из которых одно неустойчиво, а два других устойчивы. Таким образом, можно сформулировать следующий вывод: если условия (17) или (18) удовлетворяются и система (8) имеет единственное положение равновесия, то она имеет предельный цикл. Более подробное исследование системы (8) будет опубликовано позднее.

ОБСУЖДЕНИЕ

В первой части этой работы было показано, что комбинированное угнетение ферментов субстратами и продуктами — явление очень распространенное и, по-видимому, вполне физиологическое. В последующих частях проведено предварительное исследование этого явления, из которого следует, что комбинированное угнетение ферментов при определенных соотношениях параметров реакции (1) должно приводить к возникновению автоколебаний концентрации реагентов. Однако до сих пор нет еще ни одного достоверного случая возникновения автоколебаний в экспериментах на изолированных комбинированно угнетаемых ферментах. Это противоречие между предлагаемой теорией и экспериментом легко объяснить, если учесть, что в энзимологических опытах in vitro, как правило, не создаются условия открытого протекания реакции. При таких условиях колебания возникнуть не могут. Это легко показать, исследовав систему дифференциальных уравнений, описывающую модель (1) в условиях закрытой системы,

$$\dot{x} = -\frac{x}{(1+y)(1+x+\alpha x^2)},$$
$$\dot{y} = \frac{\mu x}{(1+y)(1+x+\alpha x^2)}.$$

Таким образом, незамкнутость системы (1) является существенно необходимым условием возникновения автоколебаний.

Из-за недостатка места мы не смогли рассмотреть модель (1) при иных соотношениях между ее константами скоростей. Можно ожидать, что рассмотренная совокупность условий (5) и (6) — не единственная из тех, при которых возможно возникновение автоколебаний. И действительно, предварительное исследование

модели (1) показало возможность возникновения автоколебаний в следующих случаях.

А. Бесконкурентное [6] угнетение продуктом в необратимой реакции:

$$\frac{s_1}{e_0},\ \frac{s_2}{e_0} \gg 1;\ k_{-2} = k_{\pm 4} = k_{\pm 6} = 0;\ k_{\pm 1},\ k_{+2},\ k_{\pm 3},\ k_{\pm 5} \gg 1.$$

Б. Конкурентное угнетение продуктом в необратимой реакции:

$$\frac{s_1}{e_0},\ \frac{s_2}{e_0} \gg 1;\ k_{-2} = k_{\pm 5} = k_{\pm 6} = 0;\ k_{\pm 1},\ k_{+2},\ k_{\pm 3},\ k_{\pm 4} \neq 0.$$

В. Конкурентное угнетение продуктом в обратимой реакции:

$$\frac{s_1}{e_0},\ \frac{s_2}{e_0} \gg 1;\ k_{\pm 4} = k_{\pm 5} = k_{\pm 6} = 0;\ k_{-2} < k_{+2};\ k_{\pm 1},\ k_{\pm 2},\ k_{\pm 3} \gg 1.$$

Исследование последнего случая показало невозможность возникновения автоколебаний тогда, когда стадия ($\pm$ 2) системы (1) существенно обратима.

Выведенное приближенное условие самовозбуждения (18) дает лишь нижний предел значений параметра $\xi/\sqrt{\alpha}$, при которых система (8) неустойчива, если отклонения от стационарного состояния O (x_0, y_0) малы. Более подробное исследование системы (8) показывает, что для существования автоколебаний в этой системе необходимо удовлетворение еще одного приближенного неравенства, ограничивающего значения параметров $\xi\sqrt{\alpha}$ сверху:

$$\frac{\xi}{\sqrt{\alpha}} < \frac{\sqrt{\alpha}\nu_0}{1 + 2\sqrt{\alpha}}. \tag{20}$$

Это неравенство легко может быть выведено из условия существования двух экстремумов функции

$$y = \frac{x}{(\nu_0 - \xi x)(1 + x + \alpha x^2)} - 1,$$

определяющей квазистационарную зависимость y от x в фазе медленного движения системы (8).

Как видно из неравенства (20), условие самовозбуждения выполняется тем легче, чем больше константа угнетения субстратом α.

Из этого же неравенства (20), равно как и из неравенства (17), видно, что неравенство нулю коэффициента α, иными словами, наличие субстратного угнетения является необходимым условием для возникновения автоколебаний в модели (1). Заметим, что условие (20) не зависит от относительного сродства μ, в то время как условие (18) удовлетворяется тем легче, чем меньше μ. Отсюда следует, что условия возникновения автоколебаний в модели (1) удовлетворяются тем легче, чем больше α (чем сильнее выражено

субстратное угнетение) и чем меньше μ (чем меньше сродство продукта к ферменту $\frac{1}{K_{s_2}}$ по отношению к сродству субстрата $\frac{1}{K_{s_1}}$).

Выводы

1. Комбинированное угнетение ферментов субстратами и продуктами — широко распространенное и физиологическое явление.

2. В незамкнутых ферментативных реакциях, угнетаемых субстратами и продуктами, при определенных соотношениях между константами скоростей могут возникать автоколебания концентраций ингредиентов.

3. Условия возникновения автоколебаний удовлетворятся тем легче, чем сильнее выражено субстратное угнетение и чем больше сродство субстрата к ферменту по сравнению со сродством продукта к ферменту.

4. Условия самовозбуждения автоколебаний в реакции рассмотренного типа удовлетворяются только в том случае, если реакция существенно необратима.

* * *

Автор выражает искреннюю признательность А. М. Молчанову и С. Э. Шнолю, советами и поддержкой которых он пользовался в своей работе; Л. Г. Горобченко, Я. С. Сметаничу и О. Л. Штейнбок, принимавшим участие в вычислительных экспериментах, а также М. Д. Корзухину за ценные критические замечания.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Афанасьев П. В.* Биохимия, 1949, 14, 424.
2. *Брей Д., Уайт К.* Кинетика и термодинамика биохимических процессов. ИЛ, 1959.
3. *Бресткин А. П., Дубовская Л. В.* Биохимия, 1966, 31, 63.
4. *Брик И. Л., Яковлев В. А.* Биохимия, 1962, 27, 993.
5. *Бурштейн Э.А., Суслова Т. Б.* Сб. «Биофизика клетки». Изд-во «Наука», 1965, стр. 106.
6. *Диксон М., Уэбб Э.* Ферменты. ИЛ, 1961.
7. Классификация и номенклатура ферментов. ИЛ, 1962.
8. *Ланс Дж. Н.* Численные методы для быстродействующих машин. ИЛ, 1962.
9. *Понтрягин Л. С.* Изв. АН СССР, сер. матем., 1957, 21, 607.
10. *Сельков Е. Е.* Сб. «Моделирование в биологии и медицине». Киев, «Наукова думка», 1965, 106.
11. *Сельков Е. Е.* Настоящий сборник, стр. 7.
12. *Тихонов А. Н.* Математический сборник, 1948, 22, 193.
13. *Abrams, A., McNamara P., Johnson F. B.* J. Biol. Chem., 1960, 235, 3659.
14. *Alberty R. A., Massey V., Frieden C., Fuhbrigge A. R.* J. Amer. Chem. Soc., 1954, 76, 2485.
15. *Alberty R. A.* Advances Enzymol., 1956, 17, 1.

16. *Anema P. J.* Biochim. et biophys. acta, 1964, 89, 495.
17. *Arnold W. N.* Biochim. et biophys. acta, 1965, **110**, 134.
18. *Ballard T. J.* Biochem. J., 1966, **98**, 347.
19. *Bamann E., Schmeller M.* Z. Physiol. Chem., 1929, **183**, 149.
20. *Beck W. S., Flavin M., Ochoa S.* J. Biol. Chem., 1957, **229**, 997.
21. *Bleszynski W., Dzialoszynski L. M.* Biochem. J., 1965, **97**, 360.
22. *Borrebaek B., Abraham S., Chaikoff I. L.* Biochim. et biophys. acta, 1965, 96, 237.
23. *Bray H. G., White K., Wood P. B.* Biochem. J., 1965, 59, 176.
24. *Bueding E., Mansour J. M.* Brit. J. Pharmacol., 1957, **12**, 159.
25. *Burkard W. P., Gey K. F., Pletsher A.* Arch. Biochem. and Biophys., 1964, **107**, 187.
26. *Chaplain R. A., Abbitt R. H., White D. C. S.* Biochem. and Biophys. Res. Communs, 1965, **21**, 89.
27. *Cleland W. W.* Biochim. et biophys. acta, 1963, **67**, 173, 188.
28. *Coper H., Neubert D.* Biochim. et biophys. acta, 1964, **89**, 23.
29. *Cooper, C., Lehninger A. L.* J. Biol. Chem., 1957, **224**, 547.
30. *Dawson R. M.* Biochem. J., 1956, **64**, 192.
31. *Delbrück A., Zebe E., Bücher Th.* Biochem. Z., 1959, **331**, 273.
32. *Dickman S. R., Ring B.* J. Biol. Chem., 1958, **231**, 741.
33. *Dobin M. I.* Biochim. et biophys. acta, 1960, **42**, 61.
34. *Dobry-Duclaux A.* Biochim. et biophys. acta, 1964, 89, 1.
35. *Eichel H. J., Conger N., Chernick W. S.* Arch. Biochem. and Biophys. 1964, **107**, 197.
36. *Ferdinand W.* Biochem. J., 1966, **98**, 278.
37. *Fernander M., Grisolia S.* J. Biol. Chem., 1960, **235**, 2188.
38. *Fishman W. H., Green S.* J. Biol. Chem., 1957, **225**, 435.
39. *Frieden C. J.* Biol. Chem., 1959, **234**, 809.
40. *Frieden E., Walter Ch.* Nature, 1963, 198, 824.
41. *Frimmer M.* Biochem. Z., 1960, **332**, 522.
42. *Furth A. J., Robinson D.* Biochem. J., 1965, 97, 59.
43. *Geratz J. D.* Arch. Biochem. and Biophys., 1965, **111**, 134.
44. *Geske G., Ulbrecht M., Weber H. H.* Arch. Exper. Pathol. und Pharmacol., 1957, **230**, 301.
45. *Goebell H., Klingenberg M.* Biochem. Z., 1964, **340**, 441.
46. *Gothoskar B. P., Raina P. N., Ramakrishnan G. V.* Biochim. et biophys. acta, 1960, **37**, 477.
47. *Griffith T. J., Helleiner Ch. W.* Biochim. et biophys. acta, 1965, **108**, 114.
48. *Haldane J. B. S.* Enzymes. London — N. Y.— Toronto, 1930.
49. *Hammes G. G., Alberty R. A.* J. Amer. Chem. Soc., 1960, **82**, 1564.
50. *Hasselbach W. Z.* Naturforsch., 1952, **7b**, 163.
51. *Hasselbach W. Z.* Naturforsch., 1952, **7b**, 338.
52. *Hasselbach W., Weber M. H.* Biochim. et biophys. acta, 1953, **11**, 160.
53. *Hauge J. G.* Biochim. et biophys. acta, 1960, **45**, 263.
54. *Henning H.—V., Seubert W.* Biochem. Z., 1964, **340**, 160.
55. *Heppel L. A., Hilmoe R. J.* J. Biol. Chem., 1951, **192**, 87.
56. *Hickman J., Ashwell G. J.* J. Biol. Chem., 1959, **234**, 758.
57. *Hommes F. A.* Arch. Biochem. and Biophys., 1962, **96**, 37.
58. *Howell S. F., Sumner J. B.* J. Biol. Chem., 1934, **104**, 619.
59. *Jakoby W. B.* J. Biol. Chem., 1958, **232**, 75.
60. *Joyce B. K., Grisolia S. J.* Biol. Chem., 1959, 234, 1330.
61. *Joyce B. K., Grisolia S.* J. Biol. Chem., 1960, **235**, 2278.
62. *Kalman S. M., Duffield P. H.* Biochim. et biophys. acta, 1964, **92**, 498.
63. *Katz A. M.* J. Biol. Chem., 1964, **239**, 3304.
64. *Kleczkowski K., Cohen Ph. P.* Arch. Biochem. and Biophys., 1964, **107**, 271.
65. *Krebs H. A.* In «Advances in Enzyme Regulation», 1963, v. 1, N. Y.— London, p. 395.
66. *Krupka R. M., Laidler K. J.* J. Amer. Chem. Soc., 1961, **83**, 1448.

67. *Kuby S. A., Noltmann E. A.* In «The Enzymes», v. 6, N. Y.— London, 1962, **515**.
68. *Kunitz M.* Science, **108**, 19.
69. *Kurahashi K., Sugimura A.* J. Biol. Chem., 1960, **235**, 940.
70. *Lamborg M., Kaplan N. O.* Biochim. et biophys. acta, 1960, 38, 272.
71. *De Lamirande G., Allard C.* Ann. N. Y. Acad. Sci., 1959, **81**, 570.
72. *Lardy H. A., Parks R. E.* In «The Enzymes». N. Y., 1956, 584.
73. *Lardy H.* In «The Enzymes», New York — London, **6**, p. 67.
74. *Larsson-Ráznikiewicz M.* Biochim. et biophys. acta, 1964, **85**, 60.
75. *Lawler H. C.* Biochim. et biophys. acta, 1964, 81, 280.
76. *Leder G.* J. Biol. Chem., 1957, **225**, 125.
77. *Lindberg U.* Biochim. et biophys. acta, 1964, 82, 237.
78. *Loughlin R. E., Elford H. L., Buchanan J. M.* J. Biol. Chem., 1964. **239**, 2888.
79. *McClure W. O., Neurath H., Walsh K. A.* Biochemistry, 1964, **3**, 1897.
80. *McGilvery R. W.* In «Fructose-1, 6-diphosphatase and its role in gluconeogenesis», Baltimore, 1964, p. 3.
81. *Mühlrad A., Hegyi G.* Biochim. et biophys. acta, 1965, **105**, 341.
82. *Mansour T. E., Clague M. E., Beernick K. D.* Federat Proc., 1962, **21**, 238.
83. *Mansour T. E., Mansour J. M.*, J. Biol. Chem., 1962, **237**, 629.
84. *Mansour T. E.* J. Biol. Chem., 1963, **238**, 2285.
85. *Matsuhashi, Matsuhashi S., Lynen F.* Biochem. Z., 1964, 340, 263.
86. *Melchior N. C. , Melchior J. B.* J. Biol. Chem., 1958, **231**, 609.
87. *Moro J., Tarrab R., Martuscelli J., Soberson G.* Biochem. J., 1965, 96, 588.
88. *Murray D. R. P.* Biochem. *J.*, 1930, **24**, 1890.
89. *Neuhaus F. C., Struve W. G.* Biochemistry, 1965, **4**, 120.
90. *Newsholme E. A.* Biochem. J., 1963, 89, 38.
91. *Noda L., Nihei T., Morales M. F.* J. Biol. Chem., 1960, **235**, 2830.
92. *Norum K. R.* Biochim. et biophys. acta, 1964, 89, 95.
93. *Papenberg J., von Wartburg J. P., Aebi H.* Biochem. Z., 1965, **342**, 95.
94. *Parks R. E. Ben-Gershom E., Lardy H. A.* J. Biol Chem., 1957, **227**, 231.
95. *Parvin R., Pande S. V., Venkitasubramanian T. A.* Biochim. et biophys. acta, 1964, **92**, 260.
96. *Passonneau J. V., Lowry O. H.* Biochem. and Biophys. Res. Communs, 1962, **7**, 10.
97. *Passonneau J. V., Lowry O. H.* In: «Advances in Enzyme Regulation», v. 2, N. Y., 1964, 265.
98. *Patte J. C., le Bras G., Loviny T., Cohen G. N.* Biochim. et Biophys. acta, 1963, **67**, 16.
99. *Perry S. V., Grey T. C.* Biochem. J., 1956, **64**, 184.
100. *Plagemann P. G. W., Gregory K. F., Wróblewski F.* J. Biol. Chem., 1960, **235**, 2288.
101. *Ramaian A., Hathaway J. A., Atkinson D. E.* J. Biol. Chem., 1964, 239, 3619.
102. *Raval D. N., Wolfe R. G.* Biochemistry, 1962, **1**, 263.
103. *Ravel J. M., Humphreys J. S., Shive W.* Acrh. Biochem. and Biophys. 1965, **111**, 720.
104. *Rosen O. M., Rosen S. M., Horecker B. L.* Arch. Biochem. and Biophys, 1965, **112**, 411.
105. *Salas M., Vinuela E., Salas J., Sols A.* Biochem. and Biophys. Res. Communs, 1964, **17**, 150.
106. *Salas M. L., Vinuela E., Salas M., Sols A.* Biochem. and Biophys. Res. Communs, 1965, **19**, 371.
107. *Sanwal B. D., Stachow C. S.* Biochim. et biophys. acta, 1965, **96**, 28.
108. *Scherrer J. R.* Biochim. et biophys. acta, 1965, **105**, 137.
109. *Schwimmer S., Bonner J.* Biochim. et biophys. acta, 1965, **108**, 67.
110. *Seecof R. L., Wagner R. P.* J. Biol. Chem., 1959, **234**, 2694.

111. *Skow J. Chr.* Biochim. et biophys. acta, 1960, **42**, 6.
112. *Strominger J. L., Smith M. S.* J. Biol. Chem., 1959, **234**, 1822.
113. *Tchiharu A., Greenberg D. M.* J. Biol. Chem., 1957, 225, 949.
114. *Tonomura Y., Yoshimura J.* Arch. Biochem. and Biophys., 1960, **90**, 73.
115. *Torriani A.* Biochim. et biophys. acta, 1960, 38, 460.
116. *Trevithick J. R., Metzenberg.* Arch. Biochem. and Biophys., 1964, **107**, 260.
117. *Ulrich F.* Biochim. et biophys. acta, 1965, **105**, 460.
118. *Underwood A. H., Newsholm E. A.* Biochem. J., 1965, 95, 868.
119. *Underwood A. H., Newsholme E. A.* Biochem. J., 1965, **95**, 767.
120. *Vinuela E., Salas M. L., Sols A.* Biochem. and Biophys. Res. Communs, 1963, **12**, 140.
121. *Vinuela E., Salas M. L., Sols A.* Biochem. and Biophys. Res. Communs, 1964, **15**, 243.
122. *Wallenfels K., Hucho F.* Biochem. Z., 1965, **343**, 307.
123. *Walter Ch., Frieden E.* Advances Enzymol., 1963, **25**, 167.
124. *Webb G. D.* Biochim. et biophys. acta, 1965, **102**, 172.
125. *Weber A.* J. Biol. Chem., 1960, **234**, 2764.
126. *Weber G.* In «Fructose-1, 6-diphosphatase and its role in glyconeogenesis». Baltimore, 1964, p. 3.
127. *Weber H. H., Portzehl H.* Progr. Biophys. and Biophys. Chem. 1954, 4, 60.
128. *Webster L. T.*, J. Biol. Chem., 1965, **240**, 4158.
129. *Weissbach H., Redfield B. G., Undenfriend S. J.* Biol. Chem., 1957, 229, 953.
130. *Wiberg J. S.* Arch. Biochem. and Biophys., 1958, **73**, 337.
131. *Willafranka G. W., Nauman D. Ch.* Compar. Biochem. Physiol., 1964, **12**, 143.
132. *Willafranca G. W.* Compar. Biochem. Physiol., 1964, **13**, 87.
133. *Wilson I. B., Bergmann F.* J. Biol. Chem., 1950, **86**. 683.
134. *Wold F., Ballon C. E.* J. Biol. Chem., 1957, **227**, 313.
135. *Wyngaarden J. B.* J. Biol. Chem., 1957, **224** 445.
136. *Yagi K., Nakata T., Sakakibara I.* J. Biochem. J. B. S., 1965, **58**, 236.
137. *Yoshida A., Treese E.* Biochem. et biophys. acta, 1965, **96**, 248.
138. *Zahn R. K., Tiesler E.* Ochs. H.—G., *Heicke B., Fostar W., Hanske W., Lang D.* Biochem. Z., 1965, **341**, 502.

ОБСУЖДЕНИЕ

Д. С. Чернавский. Почему период колебаний в модели заметно больше «характерного времени» системы? Удалось ли выяснить конкретно физические причины обнаруженной несоразмерности?

Е. А. Сельков. «Характерное время» является понятием линейной теории. Рассмотренная модель существенно нелинейна, поэтому различие между характерным временем и периодом колебаний является типичным эффектом нелинейности.

А. М. Молчанов. Характерным временем называют комбинацию коэффициентов системы, имеющую размерность времени. Обычно линеаризуют систему вблизи стационарной точки и берут обратную величину действительной части собственного значения — «время полураспада». В других задачах используется 2 π, деленное на мнимую часть,— период собственных колебаний.

Однако период движения по предельному циклу может сильно отличаться от характерного времени системы.

Пусть, например,

$$\dot{x} = x + \alpha y - (y + x)(x^2 + y^2)$$
$$\dot{y} = -\alpha x + y - (y - x)(x^2 + y^2),$$

Переходя к полярным координатам $x = r\cos\varphi$, $y = r\cdot\sin\varphi$, получим

$$\dot{r} = r(1 - r^2),$$
$$\dot{\varphi} = r^2 - \alpha.$$

Далее легко найдем амплитуду и период предельного цикла

$$a = 1,\ T = \frac{8\pi}{1-\alpha}.$$

Собственные значения также нетрудно найти:

$$\lambda_1 = 1 + i\alpha,\ \lambda_2 = 1 - i\alpha.$$

Мы получим поэтому еще два масштаба времени $T_1 = 1$; $T_2 = \frac{2\pi}{\alpha}$, характеризующие поведение системы вблизи стационарной точки.

Особенно существенны различия в масштабах времени при α, близких к единице, когда период предельного цикла становится сколько угодно большим.

Д. С. Чернавский. То, что время T и T_2 не равны друг другу,— тривиально и не требует доказательства. Интерес представляет другой вопрос — почему они в рассматриваемом случае отличаются столь сильно друг от друга, каковы конкретные причины этого. По-видимому, на этот вопрос сейчас трудно ответить.

КОЛЕБАНИЯ СКОРОСТИ И НАПРАВЛЕНИЯ РЕАКЦИЙ ОБРАЗОВАНИЯ ФОСФОКРЕАТИНА, КАТАЛИЗИРУЕМОЙ АТФ-КРЕАТИНФОСФОТРАНСФЕРАЗОЙ

Е. П. ЧЕТВЕРИКОВА, Н. П. ВОРОНОВА, А. В. КРИНСКАЯ

Институт биологической физики АН СССР,
Пущино-на-Оке

АТФ-креатинфосфотрансфераза (К. Ф. 2.7.3.2), или креатинкиназа, катализирует обратимый перенос фосфорильного остатка с АТФ на креатин. Этот фермент принимает участие в процессе мышечного сокращения и деятельности нервной ткани, поддерживая необходимый для функционирования уровень АТФ за счет фосфокреатина (Ф-кр). Свойства креатинкиназы были детально изучены после выделения фермента в кристаллическом виде [14]. Показано, что для реакции образования Ф-кр (прямая реакция) оптимален рН 9, а для обратной — рН 7 [15]. Установлена необходимость двухвалентных катионов магния или кальция в определенном соотношении с нуклеотидом для оптимального хода прямой реакции [11, 15]. В частности, для магния и АТФ оптимально отношение 1 : 1. Для реакции образования Ф-кр характерно угнетение ее рядом соединений, обычно присутствующих в тканевых экстрактах или в пробе: АТФ, если его количество превышает концентрацию магния, АДФ, АМФ, неорганическим фосфатом ($P_{неорг}$) и рядом других анионов [17].

Исследуя образование Ф-кр в экстрактах мышц и мозга, мы неоднократно наблюдали колебания скорости реакции во времени. В серии работ Шноля и сотрудников [3, 4, 5] обнаружены периодические изменения конформационного состояния актина, миозина и актомиозина — белков, непосредственно осуществляющих акт мышечного сокращения. Эти изменения проявляются в колебаниях АТФазной активности, содержания сульфгидрильных групп и некоторых других свойств. Вот почему нам представлялось важным детально изучить колебания в системе креатинкиназы — важного компонента механизма работы мышц. Следует отметить, что для некоторых реакций, катализируемых ферментами группы киназ (ферменты, переносящие фосфор с АТФ на различные акцепторы), способность к автоколебаниям можно считать характерной. Изучая колебания содержания ряда промежуточных продуктов гликолиза, Чанс с сотрудниками [6, 9] нашли, что одной из причин этого явления следует считать периодические изменения фосфофруктокиназной активности, обусловленные ее способностью активироваться продуктом реакции — фруктозодифосфатом. Они не исключают также вероятности колебаний активности миокиназы [6].

МЕТОДИКА

Инкубационную пробу объемом 5 или 10 *мл*, содержащую 5 *мкмоль* АТФ, 6 *мкмоль* уксуснокислого магния, 20 *мкмоль* креатина в 1 *мл* и 0,1 н. глициновый [pH 9] или глицил-глициновый (pH 7,4) буфер, помещали в ультратермостат при температуре 30 ± 0,1° С. В опытах использовали креатин, перекристаллизованный из спирта, натриевую соль АТФ («Реанал»), содержащую, как показало разделение на ионообменной смоле дауэкс-1 [2], 7% АДФ и 1% адениловой кислоты, и фосфокреатин фирмы «Кальбиохем». Через 20 мин. после помещения пробы в термостат начинали реакцию, добавляя очищенный фермент (1,5—3 *мкг* на 1 *мл* пробы) или мышечный экстракт. После тщательного перемешивания отбирали по 0,05—0,2 *мл* пробы с интервалами 15, 30 или 60 сек. в пробирки с молибдатом аммония с конечной концентрацией 0,7% в 1 н. серной кислоте [1]. В течение 40 мин. Ф-кр превращался в этих условиях в креатинин, который определяли по цветной реакции со щелочным пикратом, добавляя 0,6 *мл* 5% NaOH и 1 *мл* насыщенной пикриновой кислоты. Опыты с 15- и 30-секундными интервалами ставили без параллельных определений, так как при таких коротких интервалах времени это требует специальных приспособлений, и ошибку метода определяли в отдельных контрольных опытах. Вместо полной инкубационной смеси в термостат помещали раствор креатинина или фосфокреатина в глициновом буфере или инкубационную пробу без фермента и определяли с тем же интервалом содержание креатинина после реакции с кислым молибдатом. В контрольном опыте с креатинином (210*мкг* на 1 *мл* пробы) ошибка оказалась равной 0,7—2,1%, в опыте с фосфокреатином ошибка была равна 1,1—0,9%. При инкубировании всей пробы с 0,5—1,0 *мкмоль* Ф-кр. получили бо́льший разброс результатов: 4%—3,4%, причем это было связано с отклонением от средней не отдельных точек, а целых групп последовательных результатов. При инкубировании 2 *мкмоль* Ф-кр со всей смесью (но также без фермента) мы наблюдали не только такое же большое отклонение от среднего арифметического уровня, существенно превышавшее ошибку метода опреде-

ления, но и уменьшение содержания Ф-кр в пробе на 9—10% от исходной величины. Пример такого опыта представлен на рис. 5 и будет обсуждаться ниже.

В опытах с мышечным экстрактом, в котором одновременно с креатинкиназной определяли и АТФазную активность, из общей пробы с интервалом в 1 мин. отбирали по 0,5 *мл* инкубационной смеси в хорошо охлажденные пробирки с равным объемом 5%-ной трихлоруксусной кислоты и проводили определение Ф-кр и неорганического фосфата по методу Лоури и Лопеса [16, 18]. Опыты проводили с двумя параллельными пробами.

Фермент из скелетных мышц кролика выделяли по методу Кьюби, Нода и Ларди [14] до четвертой стадии очистки. Полученный препарат проверялся на содержание АТФазы и миокиназы, примеси которых не были обнаружены. АТФазу определяли по приросту $P_{неорг}$ после часовой инкубации обычной пробы в опыте, но без креатина, добавляя 30 *мкг* фермента на 1 *мл* пробы. Миокиназная активность находилась по приросту адениловой кислоты в пробе, содержащей АТФ, магний и креатин. Количество адениловой кислоты в пробе определяли спектрофотометрически после разделения инкубационной смеси на колонке с анионитом [2].

Результаты

На рис. 1 показаны результаты определения хода креатинкиназной и АТФазной реакции в экстракте из сердечной мышцы кролика. Скорость реакции не только периодически изменяется во времени, но иногда становится иным направление процесса (см. рис. 1): происходит не образование, а распад Ф-кр. Такие же результаты были получены при использовании в качестве ферментного препарата экстракта скелетной мышцы. Следует отметить, что в опытах с экстрактом при добавлении АТФ, креатина и магния идут три основные реакции.

1) *АТФ* + *креатин* $\rightleftarrows$ *АДФ* + Ф-кр (*креатинкиназа*)

2) *АТФ* $\rightleftarrows$ *АДФ* + $P_{неорг}$ (*АТФаза*)

3) 2*АДФ* $\rightleftarrows$ *АТФ* + *АМФ* (*миокиназа или аденилаткиназа*)

В результате АТФазной реакции — довольно интенсивной, как это видно из рис. 1,— происходит дополнительная трата субстрата креатинкиназы; в результате реакций 1 и 2 образуется сильный конкурентный ингибитор креатинкиназы — АДФ, и АТФазная реакция дает еще и более слабый конкурентный ингибитор $P_{неорг}$ [17]. В то же время миокиназная реакция убирает АДФ, превращая одну молекулу его в субстрат, а вторую в АМФ — тоже конкурентный ингибитор креатинкиназной реакции. Поэтому наблюдаемые в мышечном экстракте колебания скорости и направления креатинкиназной реакции могли бы быть связаны с взаимодействием описанных ферментных систем с попеременным накоплением и использованием субстратов и ингибиторов креатинкиназной реакции. Вместе с тем они могли зависеть и от колебаний в системе креатинкиназы.

Следующие опыты были поставлены на очищенном ферменте, не содержащем примесей миокиназы и АТФазы. На рис. 2 кривые

1 и 1а иллюстрируют ход образования Ф-кр во времени при определении содержания Ф-кр каждые 30 сек. Интервалы с небольшой скоростью образования Ф-кр чередуются с участками кривой, где скорость составляет 10—14 *мкг* креатинина за 30 сек. (см. кривую *1*, рис. 2). Начиная с 15 мин., на участках кривой прироста Ф-кр не обнаруживается: это ясно видно на интервале 22—27 мин.

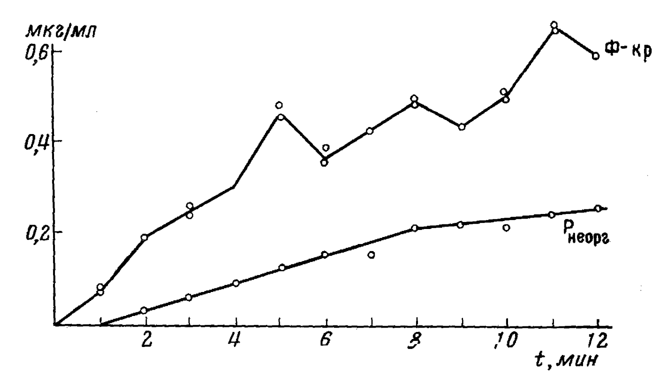


Рис. 1. Креатинкиназная (Ф-кр) и АТФазная ($P_{неорг}$) активность экстракта из сердечной мышцы кролика

Скорость реакции со временем падает и через 30—50 мин. становится меньше $\frac{1}{30}$ *мкг* креатинина/*сек* в то время как за первые полчаса она составляла в среднем около $\frac{1}{10}$ *кгм/сек*. То же самое, несколько более четко, иллюстрирует кривая *2*, которая получена в опыте с отбором проб через 15-секундные интервалы. Кривая 1*а* рис. 2 показывает, что с течением времени в системе, приближающейся к состоянию равновесия, наблюдаются не только колебания скорости, но и изменения направления реакции. Интервалы времени, на протяжении которых уровень содержания Ф-кр остается неизменным, сменяются более короткими интервалами, в течение которых происходит распад, а затем вновь синтез Ф-кр. Такое изменение направления и скорости реакции происходит несколько раз в течение 25 мин. На рис. 3 специально показаны изменения скорости и направления реакции образования Ф-кр в состоянии системы, близком к равновесному (что следует из неизменного в среднем содержания Ф-кр). На рис. 3 видно, что в этих условиях происходит попеременный распад и синтез Ф-кр, амплитуда колебаний сначала увеличивается, затем уменьшается. Кинетика реакции образования Ф-кр, показанная на рис. 2 и 3, хорошо воспроизводится в разных опытах. Следует отметить, что амплитуда колебаний, скорость распада и ресинтеза

Ф-кр в состояниях, близких к равновесному, велики по сравнению с соответствующими величинами в начале реакции. Так, в начале реакции скорость образования Ф-кр в среднем равна

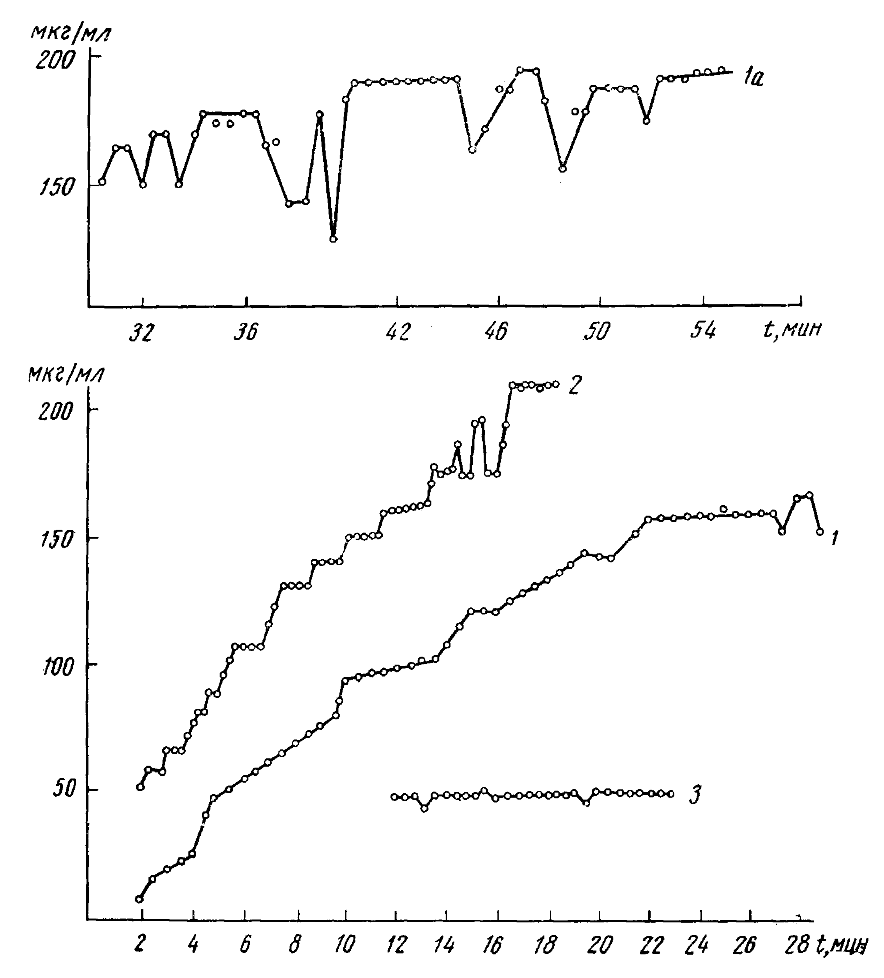


Рис. 2. Кинетика образования фосфокреатина при действии очищенного фермента

1 и *1а* — определение содержания Ф-кр с 30-секундным интервалом; *2* — то же с 15-секундным интервалом; *3* — контроль, иллюстрирующий погрешность определения, в котором в пробу была добавлена полная инкубационная смесь и 150 *мкг* Ф-кр, что соответствует 50 *мкг* креатинина

~3 *мкг* за 15 сек., при колебаниях по достижении равновесия скорость реакции достигает 20—40 *мкг* за 15 сек., максимальная скорость — 60—90 *мкг* за 15 сек. По мере накопления продуктов

реакции и приближения системы к состоянию равновесия не происходит плавного уменьшения скорости прямой реакции; напротив, скорости прямой и обратной реакций не сбалансированы и могут быть резко различны, система в целом весьма лабильна.

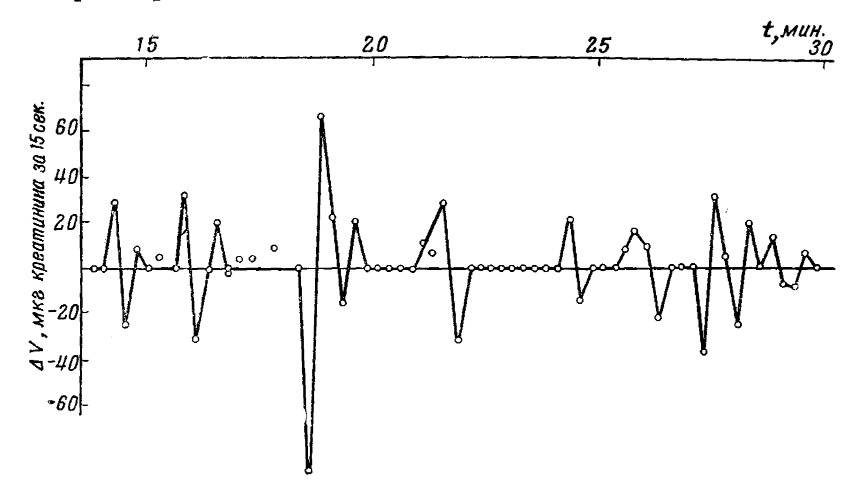


Рис. 3. Колебания скорости креатинкиназной реакции в системе, состояние которой близко к равновесному

Амплитуда колебаний зависит от скорости реакции. Так, при pH 7,4, когда скорость реакции во много раз меньше, чем при pH 9,0, амплитуда колебаний соответственно мала (не более 8—10 *мкг* креатинина). Нам не удалось установить величину периода колебаний, так как с уменьшением интервала отбора проб уменьшался и «кажущийся» период. При отборе проб с интервалом в 1 мин. период казался равным 3 мин. (рис. 1), при 30-секундном интервале он был равен 1,5 мин., при 15-секундном интервале — 45—60 сек. Вероятно, истинный период колебаний еще меньше. Эта ситуация аналогична имеющей место в опытах Шноля и других [5].

Убедившись в существовании колебаний в системе креатинкиназы, мы пытались проанализировать причины этого явления. Привлекает внимание то обстоятельство, что колебания с большой амплитудой возникают не сразу после начала реакции, а через определенное время при образовании некоторого количества продуктов реакции (в состоянии системы, близком к равновесному, в пробе накапливается 1,5—2 *мкмоль* Ф-кр и соответственно АДФ). В связи с этим было изучено влияние Ф-кр и АДФ на ход реакции.

Оказалось, что добавление в инкубационную смесь 1—2 *мкмоль* АДФ уменьшало, как правило, скорость образования Ф-кр и

влияло также на характер колебаний, несколько увеличивая их амплитуду. Это увеличение наблюдалось и в том случае, когда уменьшение скорости реакции в присутствии АДФ должно было привести к уменьшению амплитуды колебаний. Экспериментальные кривые приведены на рис. 4. На рис. 4, *А* показано, что в контроле (обычная инкубационная смесь с ферментом — кривая 1*а*)

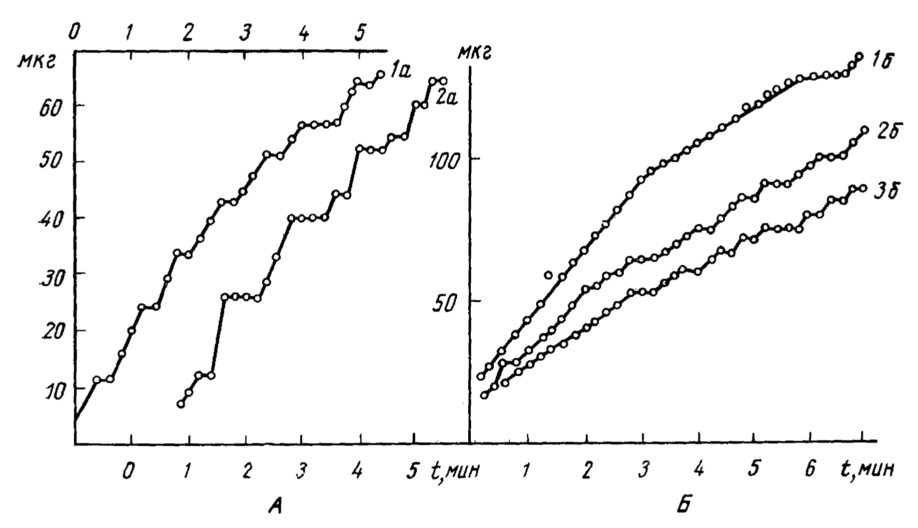


Рис. 4. Влияние добавления АДФ к инкубационной смеси на ход реакции образования Ф-кр

По ординате — количество креатина на пробу

колебания выражены слабее, чем в присутствии 1 *мкмоль* АДФ, (кривая 2*а*), который в этом опыте почти не вызывал угнетения (чтобы кривые не накладывались друг на друга, начало координат второй кривой сдвинуто вправо.). На рис. 4, *Б* показан опыт, в контроле которого (кривая 1*б*) происходит плавное уменьшение скорости реакции со временем, и только на шестой минуте появляется участок кривой с нулевой скоростью, в то время как в присутствии 1 и 2 *мкмоль* АДФ в 1 *мл* пробы (кривые 2*б* и 3*б* соответственно) скорость реакции в среднем меньше. Участки с нулевой скоростью появляются периодически почти с начала проведения реакции. Эти результаты означают, что накопление АДФ в инкубационной смеси имеет отношение к возникновению колебаний скорости реакции. Роль АДФ могла быть связана как с прямым угнетающим действием на фермент в качестве конкурентного ингибитора, так и с косвенным активирующим действием, связанным с изменением концентрации свободного магния. Оба нуклеотида — АТФ и АДФ — связывают магний, но в разной степени: АТФ значительно сильнее [8]. Таким образом, превра-

щение АТФ в АДФ по ходу реакции приведет к накоплению свободного магния в системе, что может вызвать изменение скорости.

Нами было исследовано также влияние на ход реакции добавления в начале инкубации второго продукта реакции — Ф-кр (0,5—2,5 *мкмоль*). Добавление небольших количеств Ф-кр (0,5—1 *мкмоль* на 1 *мл* пробы) практически не влияло на реакцию.

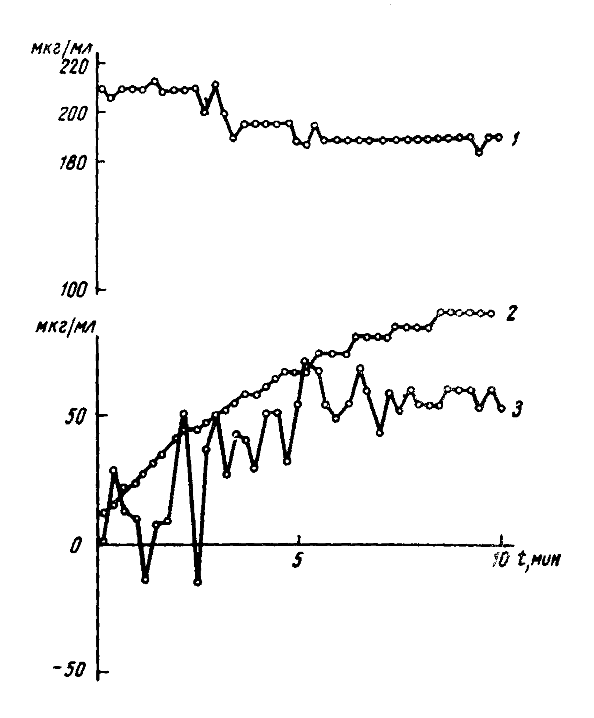


Рис. 5. Влияние добавления Ф-кр на ход креатинкиназной реакции

В таком же контрольном опыте (без фермента) с большим количеством Ф-кр мы наблюдали несколько дискретных изменений концентрации и общую убыль Ф-кр (рис. 5, кривая 1). Это не был гидролиз, так как образования $P_{неорг}$ мы не обнаружили. По-видимому, происходил медленный неферментативный перенос фосфата Ф-кр на АДФ, имеющегося в препарате АТФ в виде примеси (см. методы). Неферментативный перенос фосфата вообще возможен: был установлен перенос фосфата АТФ на неорганический фосфат в присутствии магния [7], известен перенос фосфата Ф-кр на углеводы и на гистидин [10].

Ферментативная реакция в присутствии предварительно добавленного Ф-кр (2 *мкмоль*) (рис. 5, кривая *3*) идет почти с такой

же скоростью, что и ферментативная реакция без предварительного добавления Ф-кр. Однако при добавлении Ф-кр с самого начала проведения реакции наблюдаются резкие колебания скорости процесса; образование Ф-кр чередуется несколько раз с его распадом подобно тому, что наблюдается в инкубационных смесях без предварительного добавления Ф-кр, когда реакции приближались к равновесию (см. рис. 2, кривая 1*а* и рис. 3).

Таким образом, в ходе креатинкиназной реакции наблюдаются резкие колебания скорости и направления этого процесса. Эти колебания усиливаются при накоплении продуктов реакции.

Физиологическое значение этих колебаний не ясно — однако можно отметить, что Гудалл [12] около десяти лет назад наблюдал колебание силы натяжения изолированного мышечного волокна при добавлении Ф-кр.

Наблюдавшиеся низкоамплитудные колебания Ф-кр в инкубационной среде, не содержащей фермента, могут быть следствием колебательного процесса обратимого переноса фосфата с Ф-кр на АДФ.

Об обнаружении колебаний в содержании фосфата в водных растворах АТФ и Ф-кр сообщал Хиллман [13].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алексеева А.* М. Биохимия, 1951, 16, 97.
2. *Баев А. А.* Биохимия, 1958, 23, 164.
3. *Шноль С. Э.* Рефераты секционных сообщений. «V Международный биохимический конгресс», т. 1. Изд-во АН СССР, 1961, стр. 140.
4. *Шноль С. Э., Смирнова Н. А., Леонова В. Н.* Сб. «Тезисы I Всесоюзного биохимического съезда», вып. 2. М.-Л., Изд-во АН СССР, 1963, 117.
5. *Шноль С. Э.* Сб. «Молекулярная биофизика», изд-во «Наука», 1965, 56.
6. *Betz A., Chance B.* Arch. Biochem. and Biophys., 1965, **109**, 585.
7. *Burley R. W.* Nature, 1965, **208**, 683.
8. *Burton K., Krebs H. A.*, Biochem. J., 1953, 54, 94.
9. *Chance B., Hess B., Betz A.* Biochem. and Biophys. Res. Communs, 1964, **16**, 182.
10. *Ennor A. H., Morrison J. F.* Physiol. Rev., 1958, 38, 631.
11. *Ennor A. H., Rosenberg H.* Biochem. J., 1954, 57, 203.
12. *Goodall M. C.* Nature, 1956, **177**, 1238.
13. *Hillmann H.* Information exchange Group N. 1. Oxidative Phosphorylation and Terminal Electron Transport. Scient. Mem. 190, 30. VII 1964.
14. *Kuby S., Noda L., Lardy H. J.* Biol. Chem., 1954, **209**, 191.
15. *Kuby S., Noda L., Lardy H.* J. Biol. Chem., 1954, **210**, 65.
16. *Lowry O. H., Lopez G. A.* J. Biol. Chem., 1946, 162, 421.
17. *Noda L., Nihei T., Morales M. F.* J. Biol. Chem., 1960, **235**, 2830.
18. *Peel J. L., Loughman B. C.* Biochem. J., 1957, 65, 709.

КОЛЕБАТЕЛЬНЫЙ ХАРАКТЕР УСТАНОВЛЕНИЯ СТАЦИОНАРНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ПИРИДИННУКЛЕОТИДОВ В МИТОХОНДРИЯХ ПРИ ПЕРЕХОДЕ ОТ АКТИВНОГО ДЫХАНИЯ К СОСТОЯНИЮ ПОКОЯ

А. Д. ВИНОГРАДОВ, М. Н. КОНДРАШОВА

Биолого-почвенный факультет МГУ

Институт биологической физики АН СССР, Пущино-на-Оке

В последнее время были описаны колебания на простых химических системах и изолированных тканевых препаратах. Главным образом это — колебания метаболитов в системе гликолиза [5, 9, 10]. На суспензиях изолированных митохондрий отмечены периодические реакции, связанные с транспортом калия [6], а также колебательный характер изменения концентрации протонов после добавления кальция в аэробных условиях или небольших количеств кислорода в анаэробных условиях.

Колебательные изменения флуоресценции пиридиннуклеотидов на суспензиях митохондрий не описаны.

Указывалось, что трудности наблюдения колебательных реакций в суспензиях или растворах еще не исключают реальности их существования в отдельных участках объема, не синхронизированных по фазе [2]. Кроме того, могут быть и другие, чисто технические причины, затрудняющие выявление колебательных изменений пиридиннуклеотидов в митохондриях. Одна из них состоит в том, что флуоресцентной регистрацией не дифференцируются НАД-Н и НАДФ-Н, так что при постоянной флуоресценции суммы восстановленных пиридиннуклеотидов концентрация каждого из них может значительно изменяться. Действительно, на митохондриях сердца кролика показано, что при отсутствии колебательных изменений флуоресценции концентрации НАД-Н и НАДФ-Н, определенные энзиматически, колеблются в противофазе [13]. Согласно нашим предположениям другой причиной, препятствующей выявлению колебаний пиридиннуклеотидов, может являться применение нефизиологически высоких концентраций субстрата, обычно использующихся в биохимических экспериментах. Про верке этого предположения посвящена настоящая работа.

МЕТОДИКА

Опыты проводили на митохондриях сердечной мышцы кролика. Этот объект характеризуется относительно низким содержанием НАДФ по сравнению с НАД. Выделение митохондрий описано в предыдущих работах [1]. Кинетику изменений восстановленности пиридиннуклеотидов измеряли

по флуоресценции в области 450 *ммк*, возбуждаемой монохроматическим светом λ_{max} 666 *ммк*. Во всех опытах митохондрии инкубировали в среде, содержащей 0,32 *мМ* сахарозу, 10 *мМ* KCl и 10 *мМ* KH_2PO_4 (pH 7,5), при температуре 23° С.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень восстановленности пиридиннуклеотидов в митохондриях отражает стационарную концентрацию промежуточных богатых энергией соединений. В том случае, когда процессы образования НАД-Н осуществляются со скоростью, значительно превосходящей его убыль, восстановление НАД-Н происходит с линейной кинетикой. Именно такие условия имеют место при опытах по окислительному фосфорилированию, когда концентрации добавленного субстрата составляют 3—10 *мМ*. Измерения восстановления НАД путем обратного транспорта электронов при окислении янтарной кислоты показывают, что даже наиболее низкие из обычно применяемых концентраций обеспечивают поддержание максимального уровня восстановленности [1, 4].

Можно думать, что в случае меньшей восстановленности НАД удастся более детально проследить кинетику отношений между процессами восполнения и траты энергии в дыхательной цепи. Для создания низких стационарных концентраций янтарной кислоты к суспензии аэробно инкубировавшихся митохондрий добавляли α-кетоглутаровую кислоту. Этот субстрат цикла трикарбоновых кислот участвует по крайней мере в двух окислительно-восстановительных превращениях: окислительном декарбоксилировании, приводящем к образованию сукцината, и восстановительном аминировании, продуктом которого является глутаминовая кислота [11]. Направление реакций существенно зависит от исходной восстановленности пиридиннуклеотидов.

Так в опытах, результаты которых изображены на рис. 1, добавление α-кетоглутарата до концентрации 5*мМ* вызывало противоположные эффекты в зависимости от степени восстановленности пиридиннуклеотидов. В первом случае, когда окисление пиридиннуклеотидов достигалось аэробной инкубацией митохондрий в присутствии *d*-яблочной кислоты, добавление α-кетоглутарата до концентрации 5*мМ* вызывало восстановление, достигающее ~ 50% от максимального. Если пиридиннуклеотиды митохондрий восстановлены более чем на 90% (аэробная инкубация в присутствии 5 *мМ* янтарной кислоты и 2 *мМ* *d*-яблочной кислоты), добавление того же количества α-кетоглутарата приводит к быстрому окислению. Конечный уровень восстановленности в этом случае составляет ~40% от максимальной.

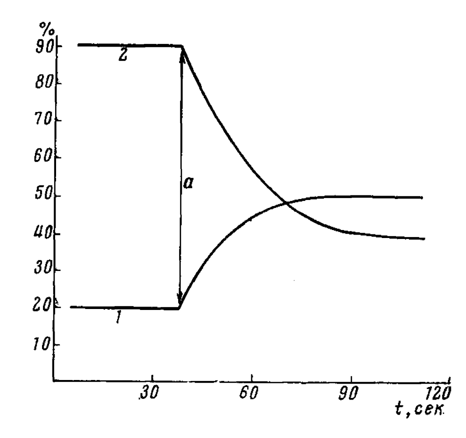


Рис. 1. Влияние α-кетоглутаровой кислоты на концентрацию НАД в митохондриях (МХ)

1 — МХ + 5 *мМ* янтарной кислоты + 2 *мМ* *d*-яблочной кислоты; *2* — МХ + 2 *мМ* *d*-яблочной кислоты; *а* — добавка до 5 *ммоль* α — кетоглутарата

По оси ординат — степень восстановления пиридиннуклеотидов; по оси абсцисс — время инкубации. МХ — митохондрии

Следует отметить, что количество пиридиннуклеотида, восстанавливаемое α-кетоглутаратом, много меньше количества НАД-Н, восстановленного сукцинатом. К такому выводу приводят данные об ингибировании посредством малоновой кислоты восстановления НАД α-кетоглутаратом, являющейся специфическим ингибитором реакции (4).

Последнее может объясняться структурным разделением пиридиннуклеотидов, участвующих в этих реакциях, и преобладанием «сукцинатного» НАД [3].

Из сказанного выше следует, что итоговый уровень восстановленности при добавлении α-кетоглутарата представляет собой результирующую по крайней мере двух процессов. При изменении концентрации добавленного α-кетоглутарата возможность реализации этих процессов меняется.

Рассмотрим изменения пиридиннуклеотидов при добавлении разных концентраций α-кетоглутарата, когда степень их восстановленности поддерживается окислением эндогенных субстратов и составляет ~40% от максимальной (рис. 2).

При добавлении α-кетоглутарата до самой низкой из использовавшихся концентраций (300 *мкМ*) наблюдается окисление, связанное, по-видимому, с использованием эндогенного NH_3. При увеличении концентрации α-кетоглутарата (600 *мкМ*) окисление еще более сильно, но оно сменяется восстановлением за счет образующегося сукцината. Использование еще бóльших концентраций (1,25 *мМ* и 5 *мМ*) приводит к повышению скорости образования сукцината и восстановлению пиридиннуклеотидов. Окисление при этом не наблюдается. Предложенное объяснение подтверждается чувствительностью восстановления к арсениту и малонату.

Таким образом, установление определенного уровня восстановленности определяется как концентрацией добавленного α-кето-

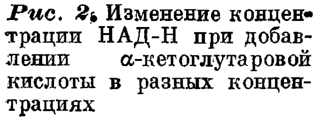
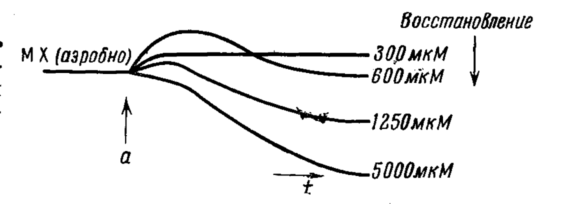


Рис. 2. Изменение концентрации НАД-Н при добавлении α-кетоглутаровой кислоты в разных концентрациях

a — добавка α-кетоглутарата



глутарата, так и исходным соотношением окисленных и восстановленных форм пиридиннуклеотидов. При возрастании отношения $\frac{\text{НАД-Н}}{\text{НАД}}$ увеличивается вероятность превращения α-кетоглутарата через аминирование и падает вероятность окисления, приводящая к образованию сукцината. В связи с влиянием на степень восстановленности пиридиннуклеотидов АДФ должна вызывать перераспределение в скоростях описанных выше реакций. При добавлении АДФ к митохондриям, преинкубировавшим-

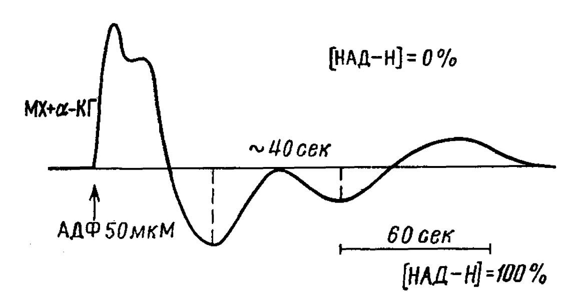


Рис. 3. Колебательный переход пиридиннуклеотидов при добавлении АДФ

α-КГ — альфакетоглутарат

ся с α-кетоглутаратом, нами был обнаружен колебательный характер перехода пиридиннуклеотидов от окисления, вызванного АДФ, к восстановлению при ее исчерпании. Результаты таких опытов приведены на рис. 3.

Добавление АДФ приводит, как обычно, к окислению НАД-Н. Возврат к прежнему уровню восстановленности носит колебательный характер. Концентрация восстановленного пиридиннуклеотида проходит через три максимума. Расстояние между соседними максимумами — около 40 сек.

На рисунке горизонтальными линиями отмечен диапазон возможных изменений пиридиннуклеотидов. Видно, что описанные изменения наблюдаются при малой степени восстановленности, соответствующей низкой концентрации эндогенно образующегося сукцината.

Особый интерес представляет фаза избыточного восстановления по сравнению с исходным уровнем. При добавлении АДФ в момент избыточного восстановления в следующем ответном цикле уровень восстановленности пиридиннуклеотидов вновь повышается. Повторяя этот прием несколько раз, можно увеличить восстановление НАД в митохондриях (рис. 4).

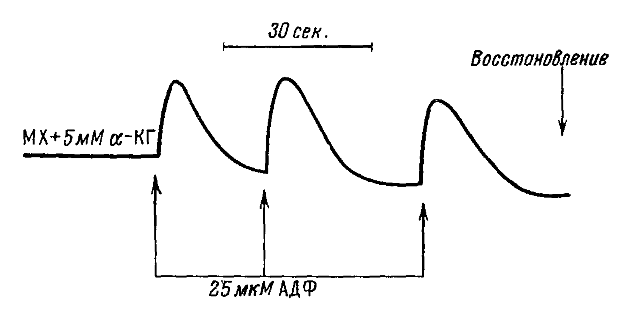


Рис. 4. Влияние последовательных добавок АДФ на стационарную концентрацию восстановленных пиридиннуклеотидов

Степень восстановленности пиридиннуклеотидов в исходном состоянии (см. точка *1*, рис. 3) поддерживается в основном за счет α-кетоглутаровой кислоты. Добавление АДФ вызывает резкое окисление пиридиннуклеотидов (точка *2*). Одновременно происходит активация субстратного фосфорилирования [см. реакции (2) и (3)] и образование янтарной кислоты, которая путем обратного переноса эффективно восстанавливает НАД (точка *3*). Так как в этот момент вся добавленная АДФ фосфорилируется до АТФ, возможно осуществление трансдегидрогеназной реакции и использование образовавшегося NH_3 в реакции восстановительного аминирования, которое приводит к вторичному окислению пиридиннуклеотидов (точка *4*).

Такая цепь превращений может быть повторена в связи с освобождением АДФ в реакциях обратного переноса электронов от флавина над НАД и переноса водорода между двумя формами пиридиннуклеотидов [7, 12].

Не исключено, что колебательный режим перехода связан со сложными типами регуляции глутаматдегидрогеназы [8] и пространственным расположением пиридиннуклеотидов, восстанавливаемых сукцинатом и α-кетоглутаратом.

Описанные превращения являются одной из возможных причин появления колебательного перехода. Для выяснения механизма возникновения колебаний необходим детальный анализ системы дифференциальных уравнений, описывающих реакции.

В заключение — несколько слов о возможном физиологическом значении описанной реакции. Можно заметить, что по форме она напоминает ответы многих возбудимых образований, например изменение поляризации нерва после прохождения тока действия. Как известно, ряд физиологических параметров после возбуждения не возвращается сразу к норме, а претерпевает колебания около исходного уровня. Существенно, что во многих случаях после рабочего цикла наблюдается усиление рабочих возможностей ткани.

Аналогичное значение может иметь фаза избыточного восстановления НАД, описанная в настоящей работе. Активирование рабочего цикла митохондрий было показано на основной энергетической системе клетки с помощью АДФ — универсального, по-видимому, химического эквивалента раздражения любых возбудимых образований. Можно думать, что возникающая при этом цепь химических превращений является моделью изменений при реакции возбудимых образований. Одновременно она делает возможным более детальный биохимический анализ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Виноградов А. Д.* Симпозиум «Окислительно-восстановительные реакции». Изд-во «Наука», 1967 (в печати).
2. *Жаботинский А. М.* Настоящий сборник, стр. 149.
3. *Чанс Б., Хаджихара Б.* Сб. «Труды V Международного биохимического конгресса, симпозиум V». Изд-во АН СССР, 1962, 10.
4. *Chance B., Hollunger G.* J. Biol. Chem., 1961, **236**, 1555.
5. *Chance B., Schoener B., Elsaesser S.* J. Biol. Chem., 1965, **240**, 3170.
6. *Chance B., Yoshioka J.* Federat. Proc., **24**, 425.
7. *Danielson L., Ernster L.*, Biochem. Z., 1963, **338**, 188.
8. *Frieden C.* J. Biol. Chem., 1963, 238, 3286.
9. *Higgins J.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1964, **51**, 989.
10. *Hommes F. A., Schurmans-Stekhoven F. M.* Biochim. et biophys., acta, 1964, **86**, 6.
11. *Krebs H. A., Cohen P. P.* Biochem. J., 1939, **33**, 1895.
12. *Lee C., Ernster L.* Biochim et biophys. acta, 1964, **81**, 187.
13. *Schäfer J., Balde P., Lamprecht W.* Information Exchange Group, 1965, **1**, 503.

КОЛЕБАНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ПРОТОХЛОРОФИЛЛИДА ПОСЛЕ ЗАТЕМНЕНИЯ ЗЕЛЕНЫХ ПРОРОСТКОВ ЯЧМЕНЯ

В. Л. КАЛЕР, Г. М. ПОДЧУФАРОВА, А. А. СЕРГЕЕВ

Институт экспериментальной ботаники АН БССР, Минск

В результате длительного изучения химизма биосинтеза хлорофилла [1, 11] установлена схема образования важнейшего фотосинтетического пигмента в хлоропластах высших растений [8]: заключительным этапом биосинтеза является фотохимическое превращение протохлорофиллида в хлорофиллид, который затем

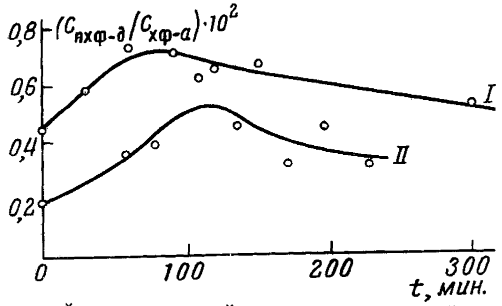


Рис. 1. Изменение концентрации протохлорофиллида после затемнения зеленых проростков ячменя (два различных опыта — *I* и *II*)

По оси ординат — отношение концентрации протохлорофиллида (ПХФ-д) к концентрации хлорофилла *а* (ХФ-*а*); по оси абсцисс — время пребывания в темноте

этерифицируется фитолом в хлорофилл *а*. Эти сведения базируются на изучении динамики концентрации пигментов в этиолированных растениях при кратковременном освещении их [11].

Накопление протохлорофиллида в ткани этиолированных проростков протекает по S-образной кривой с насыщением [11]. Динамику же концентрации протохлорофиллида в зеленом растении начали изучать только сравнительно недавно. Литвин, Красновский и Рихирева [5] посредством низкотемпературной спектрофотометрии ацетоновых экстрактов зеленых проростков фасоли проследили в общих чертах ход накопления этого пигмента после затемнения растений. Хотя опыт ограничивался небольшим количеством экспериментальных точек, авторы его подтвердили замечание Смита [10], отметившего присутствие протохлорофиллового пигмента в зеленых растениях, и впервые показали, что и протохлорофилловый пигмент накапливается при затемнении зеленых растений. Вскоре прямым выделением [3] удалось идентифицировать протохлорофиллид как основную форму протохлорофиллового пигмента и предшественника хлорофилла в зеленом растении [2].

Первые же опыты, ставившие целью проследить динамику изменения концентрации протохлорофиллида после затемнения зеленых проростков ячменя [4], показали, что кинетические кривые проходят через максимум (рис. 1).

Более детальные эксперименты не только подтвердили наличие максимумов на кривых накопления протохлорофиллида при затемнении проростков, но и выявили колебания концентрации этого соединения (рис. 2). Интересно, что во всех случаях первые максимумы на кривых приходились на 1,5 — 2 часа затемнения.

Попытка объяснить механизм этих колебаний вызвала некоторые затруднения; исходя из представлений о простейших ферментативных процессах, нельзя объяснить колебательный ход кинетических кривых [7]. Известные нам из литературы случаи колебательной кинетики биохимических превращений [1] либо не

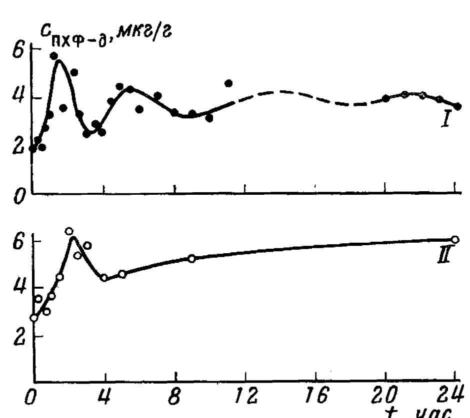


Рис. 2. Колебательная кинетика протохлорофиллида после затемнения зеленых проростков ячменя (два различных опыта — I и II)

По оси ординат — концентрация протохлорофиллида в ткани, микрограммы на 1 г сухого веса; по оси абсцисс — время затемнения

разбирались детально, либо могут быть описаны довольно сложной схемой. Кроме того, в ряде работ либо рассматриваются только полузакрытые или закрытые системы, либо не учитывается существенная нелинейность системы в случае даже самой простой ферментативной реакции в клетке [6, 7, 9].

В представленной ниже схеме превращений мы учли названные условия и получили систему, в которой можно получить колебательную кинетику промежуточных продуктов.

Рассмотрим схему односубстратной ферментативной реакции с конкурентным ингибированием, протекающую в открытой системе,

$$S_0 \xrightarrow{k_0} S,\ S+E \underset{k_{-1}}{\overset{k_{+1}}{\rightleftarrows}} ES,\quad ES \underset{k_{-2}}{\overset{k_{+2}}{\rightleftarrows}} EP,\ EP \xrightarrow{k_{+3}} E+P,\ P \xrightarrow{k_{+4}} P',$$

$$I_0 \xrightarrow{k_0^i} I,\ I+E \underset{k_{-1}^i}{\overset{k_{+1}^i}{\rightleftarrows}} EI,\quad EI \xrightarrow{k_{+2}^i} E+I',$$

---

[1] Авторы недостаточно знакомы с литературой (примеч. редколлегии). См. статью Селькова в настоящем сборнике, стр. 7.

где S_0 и I_0 — фонды субстрата и ингибитора вне системы; k_0 и k_0^i — константы скоростей поступления молекул субстрата и ингибитора в систему; k_{+4} — константа скорости выноса продукта из системы; P' и I' — продукт и измененный ингибитор, выносимый из системы.

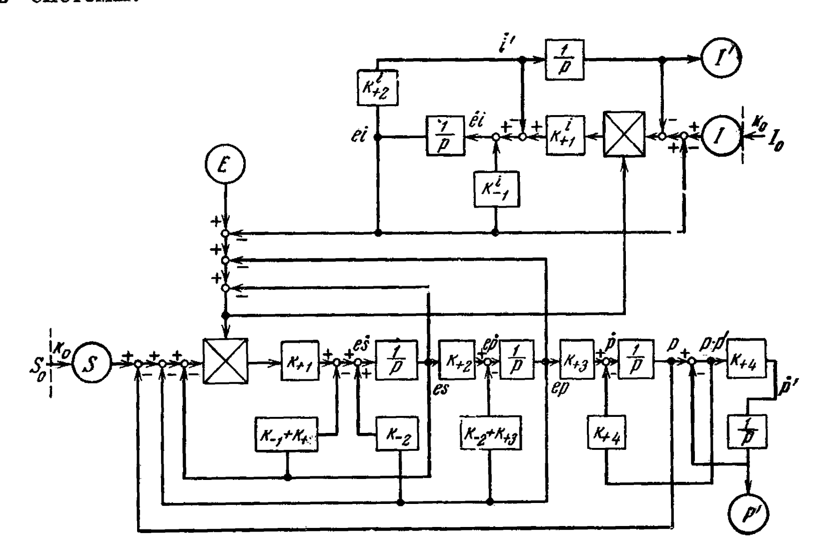


Рис. 3. Структурная схема модели

Состояние системы можно описать следующими выражениями:

$$\dot{s} = k_0 s_0 - k_{+1}(s - es - ep - p)(e - es - ep - ei) + k_{-1}es;$$
$$\dot{es} = k_{+1}(s - es - ep - p)(e - es - ep - ei) - k_{-1}es - k_{+2}es + k_{-2}ep;$$
$$\dot{ep} = k_{+2}es - k_{-2}ep - k_{+2}ep;$$
$$\dot{p} = k_{+3}ep - k_{+4}(p - p');$$
$$\dot{p}' = k_{+4}(p - p');$$
$$\dot{i} = k_0^i i_0 - k_{+1}^i(i - ei - i')(e - es - ep - ei) + k_{-1}^i ei;$$
$$\dot{ei} = k_{+1}^i(i - ei - i')(e - es - ep - ei) - k_{-1}^i ei - k_{+2}^i ei;$$
$$\dot{i}' = k_{+2}^i ei.$$

Из-за невозможности аналитического решения такой системы мы ограничились поиском решения на аналоговом электронно-вычислительном устройстве, для чего была собрана схема, реализующая приведенную систему дифференциальных уравнений (рис. 3).

При некоторых соотношениях коэффициентов были получены графические решения, сходные с экспериментальными кривыми (рис. 4). Величину демпфирования системы можно изменять путем

изменения коэффициентов, по физическому смыслу пропорциональных константам скоростей элементарных стадий процесса (рис. 5).

Колебательное поведение системы исчезает, если снять конкуренцию за фермент со стороны ингибитора, что легко осуществить на модели путем отключения обратной связи по фермент-ингибиторному комплексу от ферментного сумматора. Результат такого

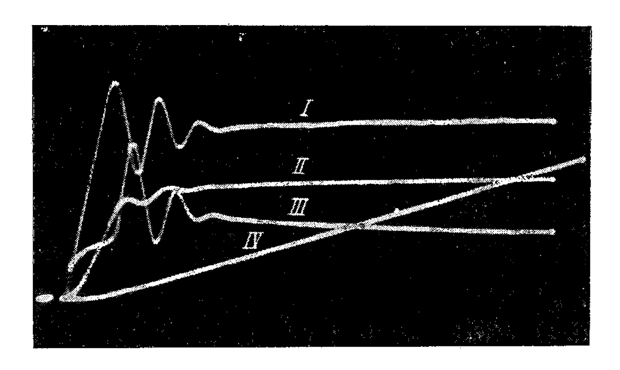


Рис. 4. Примеры графических решений, полученных на модели

$k_{+1}=0{,}15$; $k_{-1}=0{,}2$; $k_{+2}=0{,}2$; $k_{-2}=0{,}15$; $k_{+3}=0{,}05$; $k_{+4}=0{,}9$; $k_0=0{,}2$; $\overset{i}{k}_{+1}=0{,}3$; $\overset{i}{k}_{-1}=0{,}32$; $\overset{i}{k}_{+2}=0{,}6$; $\overset{i}{k}_0=0{,}1$.

I — $es(t)$; *II* — $ep(t)$; *III* — $ei(t)$; *IV* — $p'(t)$

отключения представлен на рис. 6 при тех же параметрах, что и на рис. 4. Таким образом удается показать, что в открытых системах, в которых протекают процессы по схеме конкурентного ингибирования фермента (две проточные системы, конкурирующие за общий фермент), может возникать при определенных условиях колебательная кинетика концентрации промежуточных продуктов [1].

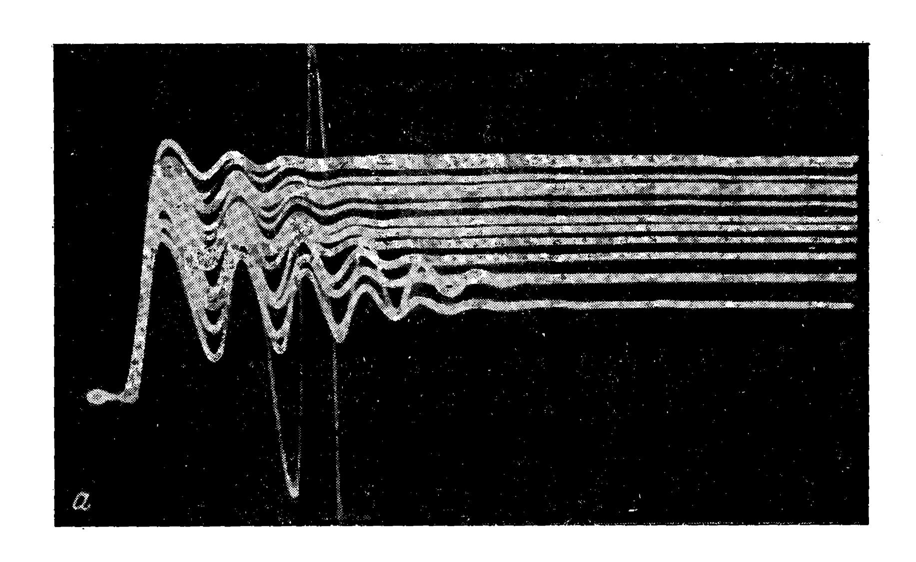
В известной нам литературе о периодических ферментных реакциях (7) [2] нет упоминаний о возможности возникновения колебаний при подобных схемах, поэтому, как нам кажется, обсуждение такой схемы не следует считать излишним.

Интерпретация колебательной кинетики протохлорофиллида по этой схеме встречает некоторые затруднения, так как приходится предположить возможность темнового превращения протохлорофиллида в хлорофилл. Такое допущение для высших покрытосемянных растений может встретить серьезные возражения спе-

---

[1] Колебания были получены на модели, собиравшейся 3 раза с использованием различных блоков и стоек. Это значительно снижает вероятность артефакта. В дальнейшем предполагается провести полный анализ системы.

[2] См. примечание редколлегии к стр. 129.



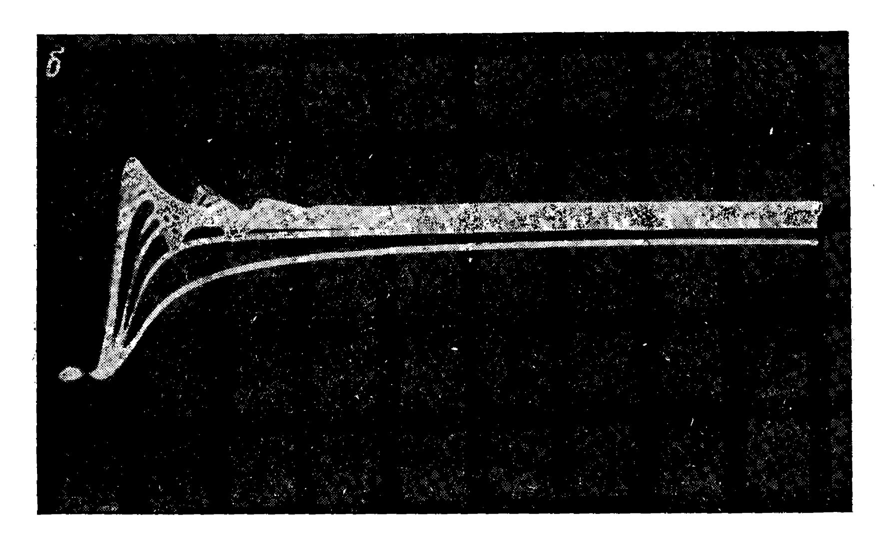


Рис. 5. Семейство кривых $es\,(t)$

$k_{+1} = 0{,}9$; $k_{-1} = 0{,}15$; $k_{+2} = 0{,}2$; $k_{-2} = 0{,}25$; $k_{+3} = 0{,}05$; $k_{+4} = 0{,}9$; $k_0 = 0{,}2$; $k^{i}_{+1} = 0{,}3$; $k^{i}_{-1} = 0{,}8$; $k^{i}_{+2} = 0{,}5$; $k_0 = 0{,}1$

а — для $k^{i}_{+1} = 0{,}05 \div 0{,}305$; *б* — для $k_{+1} = 0{,}1 \div 0{,}9$

циалистов, хотя у голосеменных растений и ряда водорослей такое превращение многократно наблюдалось. К этому, однако, можно добавить следующее: новообразование конечного продукта протекает настолько медленно (рис. 4), что к моменту установления стационарного состояния концентрация его увеличивается незначительно, становясь сравнимой с концентрацией любого из промежуточных продуктов. Если считать, что протохлорофиллид

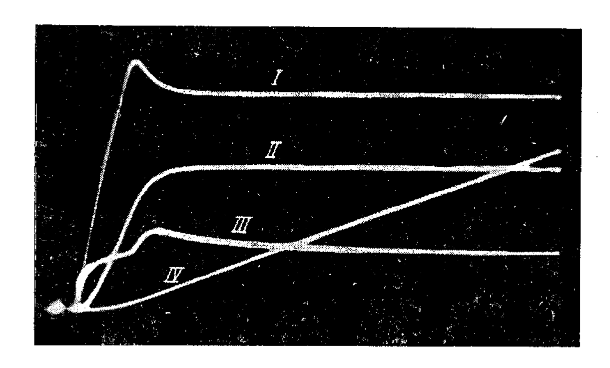


Рис. 6. Графические решения, полученные на модели без учета конкуренции за фермент между субстратом и ингибитором

I — *es*(*t*); *II* — *ep*(*t*); *III* — *ei*(*t*); *IV* — *p'*(*t*). Значения констант соответствуют указанным на рис. 4

ведет себя как одно из промежуточных веществ, количество образовавшегося за время переходного процесса хлорофилла не должно значительно превышать концентрацию протохлорофиллида.

Известно, что концентрация протохлорофиллида в зеленом растении не превышает 1% от концентрации хлорофилла [4]. Если учесть, что разброс точек при спектрофотометрическом определении хлорофилла значительно выше (~10%), то темновое новообразование хлорофилла заметить трудно. Дополнительное затруднение вызывается возможностью темнового разрушения хлорофилла.

В самое последнее время одному из нас совместно с Д. В. Федюнькиным удалось наблюдать темновое образование значительных количеств хлорофилла в высшем растении Tradescantia viridis при 1,5—2-месячном затемнении. Это, как нам кажется, делает более обоснованной возможность вышеприведенной интерпретации экспериментальных данных.

Следует отметить, однако, что приведенными рассуждениями нельзя ограничить круг возможных объяснений колебательной кинетики изменения концентрации протохлорофиллида.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Годнев Т. Н.* Хлорофилл, его строение и образование в растении. Минск, Изд-во АН БССР, 1963.
2. *Калер В. Л.* Автореф. канд. дисс. Минск, 1961.
3. *Калер В. Л., Шлык А. А.* Изв. АН БССР, сер. биол. 1960, **12**, 133.
4. *Калер В. Л.* Канд. дисс. Минск, Изд-во АН БССР, 1961.
5. *Литвин Ф. Ф.*, *Красновский А. А.*, *Рихирева Г. Т.* Докл. АН СССР, **127**, 3, 699.
6. *Bannister T. T.* Biochim. et biophys. acta, 1965, **109**, 97.
7. *Christiansen J. A.* Advances Enzymol., 1961, **23**, 83.
8. *Granick S.*, *Mauserall D. M.* In: «Metabolic pathways», v. 2. N. Y.—London, 1961, p. 525.
9. *Higgins J.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1964, **51**, 989.
10. *Smith J. H. C.*, *Koski V. M. K.* Carnegie Inst. Wash. Yearbook, 1948, **47**, 93.
11. *Smith J. H. C.*, *Young V. M. K.* In: «Radiation Biology», v. 3, 1956, p. 395.

ОБСУЖДЕНИЕ

Е. Е. Сельков. Система дифференциальных уравнений не соответствует приведенной авторами кинетической схеме, так как авторы использовали постулат о сохранении массы субстрата и ингибитора, который в их системе не имеет места.

По нашему мнению, кинетические кривые, получаемые в модели, могут иметь лишь один максимум, что вызывает сомнения в правильности решения системы на аналоговой машине.

РИТМИЧНОСТЬ СИНТЕЗА БЕЛКА В КЛЕТКАХ ЛИСТЬЕВ РАСТЕНИЙ

О. Н. КУЛАЕВА, Н. Л. КЛЯЧКО

Институт физиологии растений им. К. А. Тимирязева АН СССР, Москва

Многие процессы в органическом мире протекают с определенной ритмичностью [1]. Наиболее изученными являются так называемые циркадные, или околосуточные ритмы. Однако в некоторых процессах наблюдаются ритмы с более коротким периодом, измеряемым часами, минутами или даже секундами [3]. Нами обнаружено существование таких ритмов в скорости синтеза белка у зеленых листьев махорки [4].

Скорость белкового синтеза определяли по включению неопределенно меченого C^{14}-лейцина в белковую фракцию листьев. Из средней части закончивших рост листьев махорки выбивали высечки диаметром 8 *мм* и помещали их плавать на дистиллированную воду при постоянных условиях (температура 30°, освещение 6000 *лк*). Через каждый час высечки переносили на раствор меченой аминокислоты с активностью 0,3 *мккюри/мл* и через 2 часа высечки фиксировали при —70° С. Фиксированный материал хранили

в сухом льду. Для учета включения C^{14} в белок высечки растирали с 5%-ной $HClO_4$, полученный осадок дважды промывали 5%-ной $HClO_4$, затем проводили гидролиз нуклеиновых кислот в 5%-ной $HClO_4$ при 90° С в течение 10 мин. Далее осадок промывали последовательно 2 раза горячей 5%-ной $HClO_4$, 96%-ным этанолом, смесью этанола с серным эфиром (3 : 1) и эфиром. После испарения эфира к осадку добавляли 1 *мл* 10-%ной NH_4OH и полученную взвесь наносили на латунные диски для измерения радиоактивности на торцовом счетчике.

На рис. 1 показан временной ход включения метки в белок в течение 10 часов. Можно видеть неравномерность в скорости синтеза белка при постоянных внешних условиях. Колебания носят довольно нерегулярный характер, однако в данном случае трудно ожидать более четкого проявления ритмичности, поскольку каждая проба высечек является средней из 12 листьев, срезанных с разных растений. Обнаруженные колебания длительное время не затухают и отчетливо видны по крайней мере в течение суток после начала опыта (рис. 2).

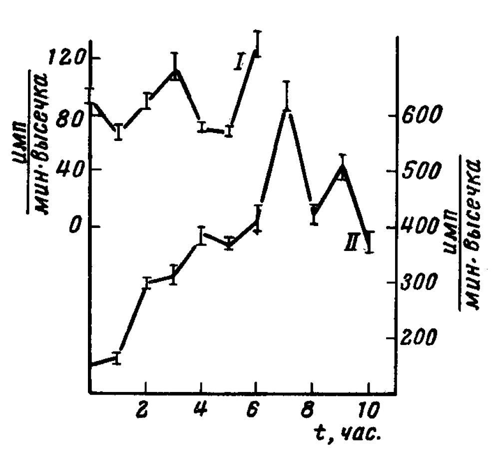


Рис. 1. Ход включения C^{14}-лейцина в белки высечек из листьев махорки (два опыта — *I* и *II*)

По оси ординат — содержание метки в белке; по оси абсцисс — время предварительного выдерживания высечек на дистиллированной воде. Вертикальные линии обозначают среднюю ошибку определения

Для того чтобы проверить, не является ли само срезание листьев, выбивание из них высечек и перенесение их на яркий свет синхронизирующими факторами для наблюдаемых нами колебаний включения C^{14}-лейцина, мы несколько видоизменили постановку опытов. Растения махорки за несколько часов до опыта переносили в постоянные условия (температура 30° С, освещение 6000 *лк*), высечки выбивали непосредственно из листьев на растении и помещали их в раствор меченой аминокислоты на 2 часа. И при такой постановке опыта колебания в скорости синтеза белка сохранились (рис. 3).

В описанных опытах кинетика включения меченой аминокислоты в белок неотделима от хода ее поступления в ткань листа. Нами была сделана попытка разделить эти два процесса в опытах с однократным введением меченой аминокислоты в высечки и последующим измерением накопления метки в белке через одно-

часовые интервалы. В таблице представлены результаты опыта. Наблюдаются колебания в ходе прироста метки в белке; однако абсолютная величина прироста невелика в сравнении со средней ошибкой определения и это затрудняет получение четких результатов.

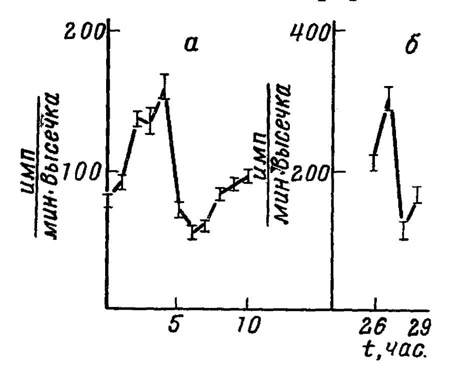


Рис. 2. Сравнение хода включения C^{14}-лейцина в белки высечек из листьев махорки на 1 и 2 сутки после срезания листьев

а — первые 10 час. после срезания листьев; *б* — вторые сутки опыта

По оси ординат — содержание метки в белке; по оси абсцисс — время предварительного выдерживания высечек на дистиллированной воде. Вертикальные линии обозначают среднюю ошибку определения

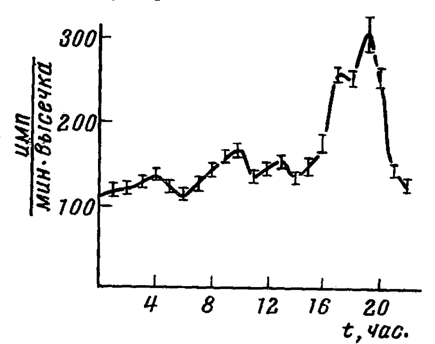


Рис. 3. Включение C^{14}-лейцина в белок высечек, выбитых из листьев махорки непосредственно на растении

По оси ординат — содержание метки в белке; по оси абсцисс отложено время суток. Вертикальные линии обозначают среднюю ошибку определения

Все сказанное позволяет предположить существование эндогенных ритмов синтеза белка в листьях растений.

Широко распространено мнение, что химические воздействия не влияют на период и фазу биологических ритмов [2, 9]. Мы исследовали действие на временно́й ход синтеза белка в листовых высечках двух веществ: хлорамфеникола и кинетина (рис. 4). Хлорамфеникол известен в качестве ингибитора белкового синтеза у бактерий [6]. В концентрации 10 *мг/л* он несколько снижал интенсивность синтеза белка в высечках, не влияя на периодичность этого процесса (см. рис. 4,*а*). Кинетин представляет собой фитогормон. С его помощью удается значительно активировать синтез белка в листьях [5, 7, 8, 10]. Однако стимулирующее действие кинетина на синтез белка проявляется не сразу, а по истечении определенного лаг-периода [5]. На рис. 4, *б* можно видеть, что уже в этот лаг-период кинетин активно влияет на ход белкового синтеза, смещая фазу его колебаний. Вполне возможно, что кинетин непосредственно включается в цепь реакций, ответственных за колебания в скорости синтеза белка.

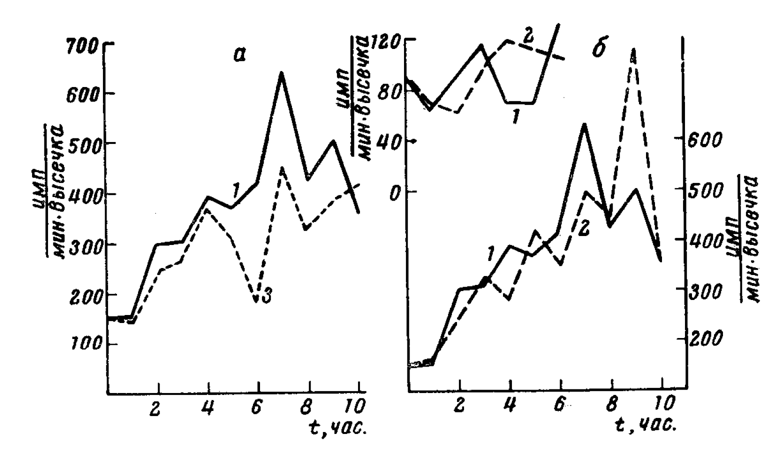


Рис. 4. Влияние хлорамфеникола (*а*) и кинетина (*б*) на синтез белка в высечках из листьев махорки

По оси ординат — содержание метки в белке; по оси абсцисс — время предварительного выдерживания высечек на дистиллированной воде или растворе физиологически активного вещества. *1* — контроль; *2* — кинетин, 2 *мг/л*; *3* — хлорамфеникол, 10 *мг/л*

Время после поглощения C^{14}-лейцина, час	Накопление метки в белке высечки, *имп/мин*	Прирост метки в белке	Время после поглощения C^{14}-лейцина, час	Накопление метки в белке высечки, *имп/мин*	Прирост метки в белке
1	714±38		5	1061±16	14
2	852±23	138	6	1182±32	121
3	924±11	72	7	1242±18	60
4	1047±16	123	8	1230±34	—12

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бюннинг Э.* Ритмы физиологических процессов. ИЛ, 1961.
2. *Гастингс Дж.* Сб. «Биологические часы». Изд-во «Мир», 1964, 220.
3. *Гунар И. И., Крастина Е. Е., Петров-Спиридонов А. Е.* Изв. ТСХА, 1957, № 4, 181.
4. *Клячко Н. Л., Кулаева О. Н.* Докл. АН СССР, 1965, 164, 216.
5. *Кулаева О. Н. и Клячко Н. Л.* Докл. АН СССР, 1965, 164, 458.
6. *Brock T. D.* Bacteriol. Review, 1961, 25, 32.
7. *Osborn D.* Plant Physiol., 1962, 37, 595.
8. *Parthier B.* Flora, 1961, 151, 518.
9. *Sweeney B. M.* Annual Rev. Plant Physiol., 1963, 14, 411.
10. *Wollgiehn K.* Flora, 1961, 151, 411.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ТРИГГЕРНЫХ СХЕМ ЖАКОБА И МОНО

Д. С. ЧЕРНАВСКИЙ, Л. Н. ГРИГОРОВ, М. С. ПОЛЯКОВА

Физический институт им. П. Н. Лебедева АН СССР, Москва

Физический факультет МГУ

Введение

Триггеры, т. е. системы, способные неопределенно долго находиться в любом из двух возможных устойчивых состояний, играют большую роль в проблеме биологической регуляции. Во-первых, триггеры — необходимое звено в механизме дифференциации тканей. Как известно, клетки всех тканей имеют полную генетическую информацию. Однако клетки каждой ткани используют только часть этой информации, а остальная часть зарепрессирована. Следовательно, в клетке должны быть механизмы, которые в период дифференциации могли бы репрессировать либо одну часть информации, либо другую, а в течение последующей жизни устойчиво находиться в одном положении. Во-вторых, триггерные модели могут оказаться полезными для объяснения ряда переходных процессов и во многих других случаях.

Триггерные схемы могут реализоваться как на основе ферментативных процессов (этот вариант был предложен Кэксером [3]), так и на основе регуляторных процессов на генетическом уровне. Последний вариант был предложен Жакобом и Моно [4]. Модели Жакоба и Моно рассматривались в работах Хейнметса [5] и Зено [6]. Однако в этих работах не исследовались свойства триггерной схемы, ее характеристики [1]. Это и является целью предлагаемой работы.

Для триггера важны следующие характеристики.

1. Амплитуда, т. е. соотношение какой-либо важной переменной в двух различных состояниях.

2. Возможны два принципиально различных метода внешнего воздействия на триггер. Во-первых, воздействие на переменные триггера, которые мы будем называть специфическим воздействием. В биологии специфическими переменными будут концентрации веществ, входящих в систему. Во-вторых, воздействие на параметры системы. Ими могут быть константы скоростей реакций, которые зависят от температуры, pH, а также значения концентрации неспецифических веществ, например, каких-либо распространенных субстратов и т. п. Именно в связи с этим и выбран термин «неспецифическое воздействие». Необходимые для пере-

[1] В работе [5] автор не обратил даже внимания на то, что при сделанных им предположениях триггерный механизм вообще отсутствует.

ключения степени специфического и неспецифического воздействий могут отличаться во много раз.

3. Относительно любого триггера можно говорить о жесткости, или устойчивости, которая характеризуется величиной внешнего сигнала, необходимого для переключения триггера. Жесткость триггера можно оценивать и величиной внешнего сигнала, вызывающего заметные признаки другого состояния. В «мягком» триггере под действием внешнего сигнала на некоторое время будут иметь место признаки обоих состояний, что не означает переключения триггера. Эта характеристика — мягкость — может иметь большое биологическое значение, на чем мы остановимся позже.

4. Триггер может по-разному возвращаться к стационарному положению после действия внешнего сигнала. Это возвращение может быть апериодическим, а также может носить и характер затухающих колебаний. В последнем случае на триггер можно воздействовать серией относительно малых периодических воздействий и существенно отклонить его от стационарного состояния. Возможно переключить триггер таким способом в сочетании с небольшим своевременно поданным апериодическим сигналом.

5. Величиной, характеризующей всякий триггер, является время переходных процессов, время переключения триггера, время внешнего воздействия, дающего заметный отклик системы, а в случае триггера с затухающими колебаниями — период колебаний.

Эти характеристики кажутся нам наиболее важными, на них мы и остановимся.

Исследование генетического триггера при простейших предположениях

Остановимся подробнее на схеме, предложенной Жакобом и Моно. На рис. 1 представлены две системы синтеза ферментов, которые связаны между собой взаимной корепрессией. Ген-регулятор каждой системы синтезирует неактивный репрессор. Этот репрессор, соединяясь с продуктом противоположной системы синтеза ферментов, образует активный комплекс. Активный комплекс, обратимо реагируя с участком структурного гена, называемого оператором, блокирует синтез *m*РНК. Жакоб и Моно предположили, что такая система может иметь два устойчивых состояния, т. е. работать как триггер.

Простейшим является предположение, что одна молекула неактивного репрессора, соединяясь с одной молекулой продукта второй системы, образует молекулу активного репрессирующего комплекса. Одна молекула активного комплекса (в дальнейшем будем называть его активным репрессором), соединяясь с оператором, блокирует синтез *m*РНК на все время, пока она соединена с оператором. Сделав эти предположения, выведем выражение для

средней скорости синтеза mРНК в зависимости от концентрации активного репрессора. Обозначим символами: Re — концентрацию активного репрессора; G^+ — вероятность застать оператор в открытом состоянии; G^- — вероятность застать оператор в закрытом состоянии; V — среднюю скорость синтеза mРНК. Реакцию репрессии можно условно записать в виде

$$G^+ + Re \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftarrows}} G^-. \tag{1}$$

По определению вероятности

$$G^+ + G^- = 1. \tag{2}$$

Скорость синтеза mРНК пропорциональна G^+. Опуская громоздкие, но несложные выкладки, получаем для V выражение

$$V \sim \frac{A}{B + Re}, \tag{3}$$

где A и B — постоянные, зависящие от констант скорости реакции

Рис. 1. Триггерная схема Жакоба — Моно

ГР — ген-регулятор; R — репрессор; О — оператор; СГ — структурный ген; Р — продукт; Rp — комплекс $R + P$; E — фермент; S — субстрат

$$A = B = \frac{k_{-1}}{k_1}. \tag{4}$$

В этой и в рассматриваемых далее системах медленными процессами будем считать синтез mРНК и ферментов. Остальные реакции будем считать быстрыми, что позволяет дифференциальные уравнения для них свести к алгебраическим.

Считая, что неактивный репрессор в избытке, получим: концентрация активного репрессора пропорциональна количеству продукта в другой половине системы, которое в свою очередь пропорционально количеству фермента в той же половине системы. Будем считать для простоты, что системы симметричны [1]. Тогда получим следующую систему дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= \frac{A}{B + E_2} - \varkappa x_1, \\ \frac{dx_2}{dt} &= \frac{A}{B + E_1} - \varkappa x_2, \\ \frac{dE_1}{dt} &= \alpha x_1 - \beta E_1, \\ \frac{dE_2}{dt} &= \alpha x_2 - \beta E_2, \end{aligned} \tag{5}$$

[1] Можно показать, что это не влияет на общность результатов.

где x_1 — концентрация mРНК в первой половине системы; E_1 — концентрация фермента в той же половине системы; x_2, E_2 — аналогичные переменные в другой половине системы.

В стационарных условиях производные равны нулю, и из получающихся уравнений можно найти зависимости

$$E_1 = \frac{A'}{B + E_2}, \quad E_2 = \frac{A'}{B + E_1}, \tag{6}$$

где $A' = \frac{A\alpha}{\beta\varkappa}$.

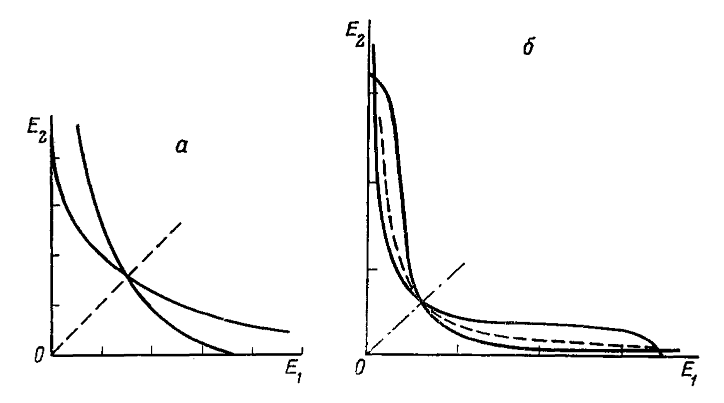


Рис. 2. Стационарные кривые

а — для уравнения (6) (реакции I порядка); *б* — для уравнения (9) (реакции II порядка)

На рис. 2, *а* приведены кривые (6), пересечения которых соответствуют стационарным режимам. В данном случае имеется всего одна точка, и, следовательно, такая система триггером не является. На это обстоятельство было обращено внимание в работе [4]. Там же была предложена модернизация схемы. Предполагалось, что синтез mРНК идет до конца лишь при условии, что за все время синтеза оперон не подвергается атаке активного репрессора. В этом случае триггерный механизм возможен. В свете перечисленных выше свойств модель Зено обладает следующими характеристиками: амплитуда триггера, равно как и жесткость его, очень велика; специфическое или параметрическое переключение его практически невозможно; колебательные процессы при подходе к стационарному состоянию отсутствуют. Такие свойства представляются очень неудобными для биологических систем. Кроме того, основное предположение не соответствует, как нам кажется, имеющимся данным о механизме синтеза mРНК. В частности, в этой модели должны были бы (в случае атаки репрессора

в момент идущего синтеза mРНК) образовываться фрагменты mРНК, чего не наблюдается. Поэтому кажутся более правдоподобными другие возможности, рассмотренные ниже.

Исследование генетического триггера при более сложных предположениях

Можно предложить иной механизм репрессии. А именно, предположим, что для блокировки синтеза mРНК необходимо, чтобы с оператором соединились не одна, а несколько ($n > 1$) молекул активного репрессора. Сказанное означает, что все эти молекулы должны одновременно сесть на оператор. Они могут садиться на него последовательно, одна за другой, через конечные промежутки времени. Необходимо только предположить, что время распада комплекса [оператор + ($K - 1$) молекул активного репрессора] много меньше, чем время распада комплекса [оператор + K молекул активного репрессора], где $K = 2, 3, \ldots, n$. Тогда зависимость скорости синтеза mРНК от концентрации активного репрессора выразится формулой

$$V = \frac{V_0}{1 + [Re]^n}, \qquad (7)$$

где $[Re]$ есть обезразмеренная концентрация активного репрессора. Ту же формулу можно получить, если считать, что оперон блокируется одной молекулой активного репрессора, которая образуется из одной молекулы неактивного репрессора и n-молекул корепрессора. Нами была исследована на электронной модели схема (I), для которой выбрано $n = 2$. Дифференциальные уравнения для схемы имеют вид

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= \frac{A}{B + E_2^2} - \varkappa x_1, \\ \dot{x}_2 &= \frac{A}{B + E_1^2} - \varkappa x_2, \\ \dot{E}_1 &= \alpha x_1 - \beta E_1, \\ \dot{E}_2 &= \alpha x_2 - \beta E_2. \end{aligned} \qquad (8)$$

Стационарная кривая выражается

$$E_2 = \frac{A'}{B + E_1^2}, \quad E_1 = \frac{A'}{B + E_2^2}. \qquad (9)$$

На рис. 2, *б* показаны две такие стационарные кривые на фазовой плоскости ферментов системы; система имеет три стационарные точки, причем центральная неустойчива, а боковые устойчивы. Такая система является триггером. При отклонении ее от устойчивого состояния она возвращается к нему апериодически.

Предположения, сделанные в схеме *I*, не являются единственно возможными для получения триггера. Нами была рассмотрена и исследована на электронной модели схема *II*, приведенная на рис. 3, *а*, в которой делались следующие предположения:

1) оператор блокируется одной молекулой активного репрессора;

2) в каждой половине системы свой собственный продукт есть индуктор, а продукт противоположной половины является корепрессором;

3) все реакции, идущие в системе, не более чем бимолекулярны.

В связи с тем, что в образовании активного репрессора принимают участие уже не два, а три вещества, они могут реагировать между собой в разных комбинациях. Нами было исследовано семь различных возможных механизмов. Все они приводят к различным выражениям концентрации активного репрессора от концентраций ферментов в обеих половинах системы. Недостаток места не позволяет подробно останавливаться на этих механизмах. Для примера приведем только дифференциальные уравнения для двух из них.

Для схемы (*IIa*) уравнения имеют вид

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= \frac{1}{1 + \dfrac{A(\delta + E_2)}{\alpha + \beta E_1 + E_2}} - \varkappa x_1, \\ \dot{x}_2 &= \frac{1}{1 + \dfrac{A(\delta + E_1)}{\alpha + \beta E_2 + E_1}} - \varkappa x_2, \\ \dot{E}_1 &= \alpha x_1 - \beta E_1, \\ \dot{E}_2 &= \alpha x_2 - \beta E_2, \end{aligned} \tag{10}$$

Для схемы (*IIб*) дифференциальные уравнения имеют вид

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= \frac{1}{1 + \dfrac{A(\sigma + \delta E_1 + \beta E_2)}{(\gamma + \alpha E_1 + \beta E_2)(\sigma + \delta E_1)}} - \varkappa x_1, \\ \dot{x}_2 &= \frac{1}{1 + \dfrac{A(\delta + \delta E_2 + \beta E_1)}{(\gamma + \alpha E_2 + \beta E_1)(\sigma + \delta E_2)}} - \varkappa x_2, \\ \dot{E}_1 &= \alpha x_1 - \beta E_1 \\ \dot{E}_2 &= \alpha x_2 - \beta E_2. \end{aligned} \tag{11}$$

Все эти механизмы при соответствующем выборе параметров дают триггерное решение, т. е. наличие двух устойчивых стационарных точек [1]. На модели исследовалось поведение системы с одним из приведенных механизмов.

---

[1] Более того, триггерное решение дает даже схема, в которой индуктор присутствует только в одной ее половине.

Рассматривался также другой вид положительной обратной связи (схема *III*, приведенная на рис. 3, *б*). В схеме *III* делались следующие предположения: 1) продукт — суть корепрессор как в чужой, так и в своей половине схемы; 2) продукт в каждой половине схемы катализирует синтез собственных ферментов либо является необходимой составной частью их. Продукт находится

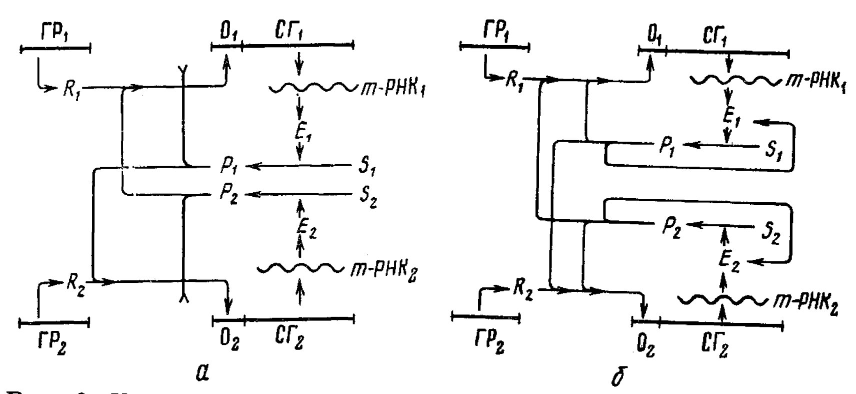


Рис. 3. Усложненные триггерные схемы:

а — с учетом индукции; *б* — с учетом корепрессии и автокатализа
Обозначения — те же, что и на рис. 1

в недостатке; 3) все реакции не более чем бимолекулярны. При таких предположениях уравнения системы имеют вид

$$
\begin{aligned}
\dot{x}_1 &= \frac{1}{1+\gamma E_2+E_1} - \varkappa x_1,\\
\dot{x}_2 &= \frac{1}{1+\gamma E_1+E_2} - \varkappa x_2,\\
\dot{E}_1 &= \alpha x_1 E_1 - \beta E_1,\\
\dot{E}_2 &= \alpha x_2 E_2 - \beta E_2.
\end{aligned} \tag{12}
$$

Эта схема работает как триггер, т. е. имеет две устойчивые точки. Наличие двух устойчивых точек в системе объясняется только наличием сильной положительной обратной связи в каждой половине системы. Интересным свойством этой схемы является то, что в стационарном состоянии концентрации продукта и фермента одной из половин равны нулю. Движение системы к стационарной точке носит характер затухающих колебаний. Поведение этой системы также исследовалось на электронной модели.

Исследование на модели характеристик триггеров

Были исследованы размеры области значений параметров, в которой наши схемы давали триггерное решение. В основном исследовалась зависимость характеристик триггера от изменения

коэффициентов, которое можно трактовать как изменение концентрации субстрата в одной из половин схемы. При изменении коэффициента (субстрата) в одной из половин до некоторой пороговой величины триггер переключается. При возвращении коэффициента (субстрата) к первоначальному значению триггер остается в новом устойчивом состоянии. Переключить его в первоначальное положение можно соответствующим изменением коэффициента в любой из половин. Для переключения надо увеличить субстрат в закрытой или уменьшить его в открытой половине.

Исследуя на модели приведенные выше схемы, мы получили следующие результаты.

1. Во всех схемах соответствующим выбором параметров можно получить любую амплитуду триггера, т. е. любое соотношение какой-либо важной переменной — скажем, фермента — в двух различных стационарных состояниях. Исследовались амплитуды от 5 до 1000.

Ясно, что в симметричном случае необходимая величина внешнего воздействия для переключения специфическим веществом определяется только амплитудой триггера. Например, в триггере с амплитудой 1000 надо изменить концентрацию специфического вещества не менее чем в 1000 раз. Только в этом случае произойдет переключение, причем вне зависимости от времени действия внешнего воздействия.

2. Так как вопрос о специфическом переключении был ясен заранее, то нас в основном интересовал вопрос о необходимой степени неспецифического, или субстратного воздействия. Результаты исследования таковы:

Для схемы I с порядком репрессии $n > 1$.

А. При постоянном n необходимое для переключения изменение концентрации субстрата сильно зависит от амплитуды триггера:

$n = 2$

Амплитуда	10—50	1000
Пороговое изменение субстрата	в 1,5 раза	в 10—15 раз

Б. С увеличением n при неизменной амплитуде триггера пороговое изменение субстрата растет. Так, например, при амплитуде триггера 1000:

Степень репрессии	$n = 2$	$n = 3$
Пороговое изменение субстрата	в 10—15 раз	в 35 раз

Для схемы II.

Для схемы с дополнительным индуктором можно предложить несколько различных механизмов взаимодействия репрессора с корепрессором и индуктором, что приводит к различным зависимостям концентрации активного репрессора от концентрации продуктов. Эти зависимости можно разбить на две группы.

А. Продукты входят в зависимость только в первой степени, что соответствует уравнениям для схемы *IIа*.

Б. Продукты входят в зависимость и во второй степени, что соответствует уравнениям для схемы *IIб*.

Для группы *А* необходимое для переключения изменение субстрата слабо зависит от амплитуды триггера. При изменении амплитуды в пределах 50—500 пороговое изменение субстрата составляет около 40%.

Для группы *Б* обнаруживается явная зависимость величины порогового изменения субстрата от амплитуды, похожая на зависимость в схеме *I*, но несколько более слабая.

Амплитуда	50	500
Пороговое изменение субстрата	в 1,5 раза	в 2—5 раз

Жесткость системы в группе *Б* сильно зависит не только от амплитуды триггера, но и от выбора параметров, не обозначающих субстрат.

Для схемы III.

Схема *III* (рис. 3,*б*) обладает тем свойством, что выбором параметров системы необходимую степень субстратного воздействия можно сделать любой — от сколь угодно малой до сколь угодно большой. Степень необходимого субстратного воздействия линейно растет с ростом амплитуды по *m*РНК.

Как уже указывалось, система при возвращении к стационарному состоянию совершает затухающие колебания. Вследствие этого систему можно параметрически раскачивать малыми изменениями концентрации субстрата. Если добавить специфическое вещество в подходящий момент в сочетании с раскачкой системы, то ее можно переключить значительно меньшим специфическим воздействием, чем без раскачки.

Одной из очень важных характеристик триггера является время переходных процессов в нем и время переключения при неспецифическом воздействии.

На модели было получено время переходных процессов во всех схемах порядка 10—50 τ, где τ — единица машинного времени. В наших схемах $\tau = 1/\varkappa$, где $\varkappa$ — скорость распада *m*РНК. Если считать, что $1/\varkappa$ = 5—10 мин., то время переходных процессов в системе — порядка нескольких десятков минут или нескольких часов.

Время субстратного переключения сильно зависит от того, насколько поданное воздействие превышает необходимый порог. Для одной из схем была снята такая зависимость, при этом пороговое уменьшение концентрации субстрата составляло 25%.

Количество убранного субстрата	25%	50%	100%
Время переключения	200 τ	20 τ	10 τ

Таким образом, для переключения системы при помощи субстратного воздействия при двукратном превышении порога надо поддерживать систему в таком состоянии в течение времени порядка часов. В противном случае система может не успеть переключиться и при возвращении концентрации субстрата к исходному значению тоже вернется в первоначальное положение.

Обращает на себя внимание еще одна особенность большинства рассматриваемых схем (именно схем без автокатализа). При параметрическом, в частности субстратном, переключении изображающая точка идет по траектории, близкой к осям (на рис. 3 показано пунктиром). Это означает, что в переходном режиме суммарное содержание ферментов и продуктов обеих реакций сперва уменьшается, а затем увеличивается и достигает значения, характерного для другого состояния (с преобладанием соответствующего фермента).

Проводя аналогию на биологические объекты с характерными признаками триггера, нам хотелось бы подчеркнуть следующее.

Во всех рассмотренных схемах при неспецифическом субстратном переключении достаточно относительно малое внешнее воздействие по сравнению со специфическим переключением. Это, по-видимому, имеет место не только в схемах Жакоба и Моно, но и в любых других схемах, основанных на биохимических реакциях не очень высокого порядка. Таким образом, рассматриваемые триггеры — мягкие. Отсюда следует, что в процессе дифференциации индуктором [1] может служить и неспецифическое вещество, более того, подобная индукция кажется более выгодной, чем специфическая.

Мягкость триггера связана и с наличием признаков второго состояния в случае, если система находится в области первого состояния. Например, синтез α-глобулина в печени [1] считается признаком того, что клетки печени функционируют в режиме злокачественного роста. С другой стороны,— α-глобулин синтезируется и в нормальных клетках регенерирующей печени. Васильев [2] считает, что эти факты трудно объяснить, исходя из схем Жакоба и Моно. По нашему мнению, это было бы верно, если бы триггер был очень жестким. Из изложенных выше результатов следует, что перечисленные факты находят естественное объяснение и свидетельствуют о «мягкости триггера, управляющего синтезом α-глобулина.

Выводы

1. Рассмотрена триггерная схема Жакоба и Моно; исследованы такие ее характеристики, как жесткость, реакции на неспецифическое воздействие, реакция на периодическое воздействие, время переключения.

---

[1] Термин «индуктор» здесь используется в том смысле, какой он имеет в эмбриологии.

2. Показано, что триггерная схема Жакоба и Моно может работать только в том случае, если: а) реакции оператора с активным репрессором многомолекулярны (оператор должен взаимодействовать по крайней мере с двумя молекулами активного репрессора); б) оператор взаимодействует с одной молекулой активного репрессора, но в ее образовании принимают участие по крайней мере три вещества — неактивный репрессор и два других специфических вещества; в) в системе должны действовать сильные положительные обратные связи в каком-либо другом промежуточном звене системы синтеза ферментов.

3. Показано, что рассмотренные схемы обладают способностью переключаться при изменении их параметров, а также под воздействием определенных концентраций неспецифических веществ — субстратов, действующих на достаточно длительном промежутке времени.

4. В биологическом аспекте особенно важной можно считать «мягкость» триггера, и, как следствие ее,— наличие неспецифического переключения.

* * *

Авторы глубоко признательны Ю. М. Романовскому и Н. В. Степановой за внимание и помощь в работе.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абелев Г. М.* Сб. «Биология злокачественного роста». Изд-во «Наука», 1965, стр. 180.
2. *Васильев Ю. М.* Сб. «Биология злокачественного роста». Изд-во «Наука», 1965, стр. 244.
3. *Кэксер К.* Сб. «Моделирование в биологии». ИЛ, 1963, стр. 55.
4. *Моно Ж., Жакоб Ф.* Сб. «Регуляторные механизмы клетки». Изд-во «Мир», 1964, стр. 489 и 278.
5. *Heimets F.* Electronic Aspects Biochemistry. London — N. Y., 1964, p. 415.
6. *Zeno S.* J. Theoret. Biol., 1965, 8, 258.

КОЛЕБАТЕЛЬНЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

КОЛЕБАТЕЛЬНЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ В ГОМОГЕННОЙ СРЕДЕ И СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

А. М. ЖАБОТИНСКИЙ

Институт биологической физики АН СССР, Пущино-на-Оке

Колебательные явления в ходе химических реакций были впервые обнаружены в середине прошлого века. С тех пор исследование этих явлений стало темой довольно многих работ, однако подавляющее большинство экспериментов посвящено гетерогенным процессам, а материал, касающийся гомогенных реакций, весьма беден. Гетерогенные реакции существенно зависят от ряда физических процессов, поэтому колебательные реакции, имеющие чисто химический механизм, должны быть гомогенными. Гомогенные колебательные реакции рассматривались в ряде обзорных работ, охватывающих данные по 1959 г., Д. А. Франк-Каменецким [26, 27], Баком [37, 38] и частично Заградником [15]. Эти авторы указывали, что существование периодических химических реакций принципиально возможно и имеются математические модели таких реакций, однако подчеркивалось [15, 37, 38], что к моменту опубликования этих обзоров существование периодических химических реакций в гомогенной среде не подтверждено надежным экспериментом. Франк-Каменецкий рассматривал периодические реакции в газовой фазе («холодные пламена») как гомогенные. Однако большинство исследователей не считают эти реакции чисто гомогенными. Таким образом, отсутствие до последнего времени экспериментального материала по гомогенным реакциям и большое количество экспериментов, демонстрирующих гетерогенные колебательные реакции, породило мнение, ныне весьма распространенное, что периодичность во времени обязательно связана с наличием гетерогенных стадий в реакции. Бонгоффер [41] пытался обосновать эту точку зрения.

Нужно отметить, что многие авторы подчеркивали большую биологическую роль колебательных химических реакций. Действительно, в основе ряда важнейших биологических процессов,

имеющих колебательную природу, лежат биохимические, т. е. химические реакции. Поэтому есть основания полагать, что собственно колебательная система в ряде случаев имеет химическую природу.

Рассмотрим современное состояние вопроса.

Экспериментальное исследование колебательных химических реакций

Реакции в жидкой фазе. В 1916 г. Морган [69] описал четкое периодическое выделение CO при разложении HCOOH в концентрированной H_2SO_4. Однако полученные им данные свидетельствуют, что в данном случае происходит только периодическое газовыделение, объясняемое пересыщением, т. е. чисто физическим явлением. В той же работе Морган указывает, что при окислении HCOOH в присутствии одновременно H_2SO_4 и HNO_3, по-видимому, имеет место периодическая химическая реакция. Наблюдалось появление и исчезновение голубой окраски раствора, которое могло повторяться несколько раз. Однако явление плохо воспроизводилось, и в работе отсутствуют более подробные данные.

Райнер [76] обнаружил сильно затухающие колебания скорости реакции при окислении ацетальдегида перекисью водорода. На приведенном им графике можно видеть два периода колебаний. Однако Райнер не уверен, является ли этот факт следствием собственно кинетики реакции или объясняется внешними причинами, например периодическим размешиванием при отборе проб.

Брэй и Колкинс [42] описали периодическое выделение O_2 при разложении H_2O_2 в присутствии KJO_3. Колебания наблюдались в довольно узком интервале $[H^+]$.

Частота и амплитуда колебаний зависели от температуры и концентраций реагентов. Проводя реакцию при относительно низкой температуре (25°) и малых концентрациях реагентов, авторы сумели обнаружить сильно затухающие колебания концентрации J_2 в растворе, период колебаний составлял 2—4 дня.

Райс и Рейф [78] на основании своих наблюдений сделали вывод, что периодичность в этом случае является результатом гетерогенной реакции. Они показали, что при использовании перекиси водорода, очищенной от ингибиторов, содержащихся в обычной поступающей в продажу H_2O_2, колебания не наблюдаются. При добавлении ингибиторов в очищенную перекись колебания возобновляются. Однако сделанный ими вывод, что ингибиторы воздействуют на гетерогенную стадию, является неправомерным. Он сделан по аналогии с результатами, полученными для термического распада H_2O_2. Специальных опытов для реакции Брэя — Колкинса авторы не проводили, а в рассматриваемом случае в системе присутствуют гомогенные катализаторы, с которыми

ингибиторы, очевидно, могли взаимодействовать. Брэй и Либавский [43] позже опять подтвердили свое мнение о гомогенном, специфическом характере этой реакции. Значительно позже эта реакция была вновь довольно подробно изучена Пердом и Каллисом [72]. Эти авторы совершенно не касаются вопроса, поднятого Райсом и Рейфом. В работе довольно подробно изучена зависимость частоты колебаний от концентраций реагентов и температуры. Измерялась скорость выделения O_2 и был использован специальный вибростенд, предотвращавший пересыщение. Авторы показали, что при отсутствии интенсивного встряхивания в сочетании с вибрацией колебания в скорости газовыделения не наблюдаются. Авторам не удалось фотометрически зарегистрировать колебания концентрации J_2 в растворе. Однако, отбирая пробы через короткие промежутки времени и определяя в них J_2 химическими методами, авторы сумели получить в начале реакции несколько сильно затухающих колебаний, аналогичных по форме описанным Брэем. Авторы не сумели даже качественно описать механизм, ответственный за колебания. Они обсуждают возможность чисто химического механизма, но считают более вероятным, что колебания вызываются взаимодействием химической и физической стадий—взаимодействием автокаталитической по J_2 реакции

$$5H_2O_2 + 2HJO_3 \rightarrow 5O_2 + J_2 + 6H_2O \qquad (1)$$

и удаления J_2 из раствора ускоряющимся током O_2. Во всех случаях при исследовании реакции Брэя — Колкинса удавалось зарегистрировать около 10 периодов колебаний, причем частота была нестабильной, а амплитуда резко падала.

Белоусов [3] обнаружил, что при окислении лимонной кислоты броматом в кислой среде в присутствии ионов церия в растворе происходит регулярное периодическое появление и исчезновение желтой окраски. Белоусову удалось наблюдать несколько десятков периодов колебаний при постоянном увеличении длины периода. Он отметил, что в отсутствие ионов церия бромат практически не окисляет лимонной кислоты. Наличие постоянного катализатора, концентрацию которого можно произвольно изменять, является огромным преимуществом реакции Белоусова. Белоусов предложил химическую схему, описывающую механизм данной реакции. Однако, как было показано позже, эта схема не соответствует истинному механизму реакции. Автор не рассматривает вопроса о том, какие кинетические особенности реакции обеспечивают колебания. При проведении реакции в условиях, указанных Белоусовым, из раствора выпадает обильный осадок пентабромацетона и выделяется много CO_2. Это затрудняет наблюдение хода реакции. Белоусов не применял непрерывной регистрации и ограничился визуальным наблюдением.

Работа Белоусова была продолжена Жаботинским [12—14], который, модифицировав реакцию, осуществил надежную реги-

страцию колебаний светопоглощения в ходе раакции. Было показано, что существует целая группа колебательных химических реакций, имеющих одинаковые химический и кинетический механизмы. В ходе этих реакций $KBrO_3$ окисляет вещества, обладающие активной метиленовой группировкой, в присутствии катализатора, которым являются ионы церия или марганца. Реакции идут в кислой среде. В ходе этих реакций в растворе происходят автоколебания концентраций окисленной и восстановленной форм катализатора. Эти колебания могут быть зарегистрированы в виде колебаний поглощения света в ближней ультрафиолетовой (для Ce^{4+}) и фиолетовой (для Mn^{3+}) областях спектра. Одновременно можно регистрировать колебания потенциала системы, аналогичного окислительно-восстановительному потенциалу равновесной системы. Амплитуда колебаний потенциала изменяется в зависимости от условий опыта от 20 до 200 *мв*.

Основные детали механизма этой группы реакций могут быть описаны на примере наиболее простых реакций с участием малоновой или броммалоновой кислот (катализатор — церий).

В случае, когда исходным восстановителем является броммалоновая кислота, в системе идут следующие основные реакции:

$$Ce^{3+} \xrightarrow[H^+]{BrO_3^-} Ce^{4+}, \qquad (2)$$

$$Ce^{4+} \xrightarrow{C_3H_3BrO_4} Ce^{3+} + Br^-. \qquad (3)$$

Реакция (2) является автоускоряющейся, т. е. реакцией, в основе которой лежит размножение активных промежуточных частиц. Этими частицами, очевидно, являются некоторые промежуточные продукты восстановления BrO_3^- (вероятно, свободные радикалы). Выделяющийся в результате реакции (3) Br^- является в малых концентрациях сильным конкурентным ингибитором реакции (2), имеющей цепной характер. Поэтому до тех пор, пока в системе присутствует Ce^{4+} и в результате реакции (3) выделяется Br^- , реакция (2) не может начаться. Вследствие этого весь церий переходит в трехвалентное состояние; после чего происходит быстрая, самоускоряющаяся реакция (2), образуется большое количество Ce^{4+} и цикл начинается снова.

Если в качестве исходного восстановителя использовать малоновую кислоту, то на начальном участке реакции устанавливается приблизительно стационарное состояние с постоянным отношением $[Ce^{4+}]/[Ce^{3+}]$, которое медленно изменяется во времени. Это стационарное состояние является результатом одновременного протекания реакции (2) и реакции

$$Ce^{4+} \xrightarrow{C_3H_4O_4} Ce^{3+}. \qquad (3a)$$

Параллельно происходит бромирование малоновой кислоты продуктами восстановления BrO_3^-, появляющимися в ходе реакции (2), и образование броммалоновой кислоты. После накопления определенного количества $C_3H_3BrO_4$ система переходит в колебательный режим, в ходе которого параллельно идут реакции (3) и (3а).

Все реакции описываемой группы имеют в существенных чертах одинаковый механизм, обеспечивающий колебания.

Интересное исключение из этой группы — реакция, в которой исходным восстановителем является яблочная кислота, не имеющая активной метиленовой группировки. Вследствие этого она гораздо медленней реагирует с бромом, и в ходе колебаний в растворе можно обнаружить свободный Br_2, обусловливающий специфическую форму колебаний светопоглощения. Кроме того, при определенных условиях в ходе этой реакции возникают двухчастотные колебания. Это значит, что в данной системе имеется больше существенных переменных, чем в рассмотренной выше реакции, в ходе которой наблюдаются одночастотные колебания.

Автоколебательная реакция наблюдалась Жаботинским в широком диапазоне концентраций реагентов. При этом были получены качественные зависимости частоты, амплитуды и формы колебаний от концентраций реагентов и температуры. Были проведены также специальные опыты, цель которых — доказать независимость хода реакции от отношения объема к поверхности границ раздела фаз. В этих опытах установлено, что все существенные стадии, определяющие колебательный режим, протекают в растворе, т. е. что реакция является существенно гомогенной.

Лебедев [18] описал квазипериодическое выделение кислорода при разложении перекиси водорода, катализируемом молибдатом. Лебедев считает, что колебания скорости газовыделения определяются характером пересыщения раствора кислородом и кинетикой самого газовыделения. Однако с нашей точки зрения, не исключено, что механизм этого колебательного процесса не является чисто физическим. Возможно, что он аналогичен механизму реакции Брэя.

Стеффенс и Зауэрвальд [81] описали колебания вязкости, наблюдавшиеся в ходе поликонденсации перлона. За время наблюдения (обычно — около 15 часов) наблюдалось несколько нерегулярных пиков возрастания вязкости с интервалом 3—5 часов. Эти авторы не исследовали подробно причины этих колебаний, однако склоняются к мнению, что имеющиеся микрогетерогенности играют существенную роль.

Вышеизложенное исчерпывает сведения о колебательных химических реакциях в жидкой фазе, которые нам удалось обнаружить в литературе.

Реакции в газовой фазе. Периодические вспышки при окислении паров фосфора, CO, углеводородов и других соединений были из-

вестны с середины прошлого века. Библиография работ, посвященных этим реакциям и охватывающая материал по 1948 г., приводится Сальниковым [23].

Франк-Каменецкий разделил эти реакции на две группы. К первой группе он относит реакции с одним концентрационным порогом: для осуществления колебаний в таких системах необходима непрерывная подача вещества извне. Франк-Каменецкий эти системы несколько неудачно назвал «релаксационными». Для осуществления колебаний такого типа необходимо наличие открытой системы. Колебательные реакции второй группы Франк-Каменецкий назвал «кинетическими»: в этих системах колебания возникают только за счет определенных особенностей химической кинетики. Подобные колебания могут иметь место и в закрытой системе, однако исследователям удавалось наблюдать всего несколько периодов [4].

Наиболее подробно изучены колебательные реакции окисления углеводородов — так называемые холодные пламена. Реакция окисления пропана подробно изучена Ньюитом и Торнсом [71], которые наблюдали до пяти последовательных вспышек в закрытой системе. Герварт и Франк-Каменецкий [8] исследовали периодические реакции окисления углеводородов, используя проточный реактор с непрерывной подачей исходных веществ. Последнее обеспечило отсутствие затухания и стабильность колебаний в течение сколь угодно долгого времени. Было показано, что частота и другие характеристики колебаний очень сильно зависят от объема реактора, т. е. от соотношения объем — поверхность. Кроме того, ход реакции в большой мере определяется материалом стенок реактора [4], так как в данном случае имеет место гомогенно-гетерогенная реакция: хотя главная часть процесса и протекает в газовой фазе, но реакции зарождения и обрыва цепей на стенках играют существенную роль.

Франк-Каменецкий [25] предложил для описания «холодных пламен» гомогенную модель двухстадийного воспламенения. В этой модели реакция протекает через последовательное образование перекисей и альдегидов, играющих роль автокатализаторов. Такая модель приводит к системе уравнений Лотка [66]. Однако эта система, по-видимому, является чрезмерным упрощением реального механизма и не описывает большинства существенных особенностей данных реакций.

Из относительно новых работ можно отметить работу Ениколопяна и Налбандяна [11], которые исследовали периодические вспышки в смеси окиси углерода с кислородом при непрерывной подаче в систему малых количеств водорода. В этом случае существенна непрерывная подача, так как в системе, по-видимому, имеется один порог воспламенения. Таким образом, если следовать терминологии Франк-Каменецкого, это — «релаксационная» система.

Грэй [55] описал периодическую реакцию окисления этана, сопровождающуюся «холодными пламенами». Колебания удавалось наблюдать только в проточном реакторе при довольно жестких ограничениях на геометрию реактора и скорость потока смеси. Тем не менее автор при описании механизма реакции использует модель Франк-Каменецкого [25]. Грэй регистрировал свечение с помощью фотоумножителя и обнаружил, что колебания имеют сложный характер: вершина импульса состоит из нескольких максимумов. Была исследована зависимость частоты и других характеристик колебаний от температуры и состава газовой смеси.

Вóльтером и другими [6, 7] описаны колебания температуры и давления в проточном газовом реакторе в ходе полимеризации этилена. Реактор представлял собой длинную трубу. Концентрация полимера возрастала вдоль трубы. Обнаружилось, что частота и амплитуда колебаний изменяются вдоль трубы. Кроме того, периоды колебаний температуры и давления резко отличаются. Средний период колебаний температуры — 25 мин., давления — 2,5 мин. Было сделано предположение, что наблюдающиеся колебания носят термокинетический характер и являются автоколебаниями. Кроме того, отмечена существенная роль реакций зарождения и обрыва цепей на стенках. Случай, описываемый Вóльтером, представляет особый интерес, так как он связан с весьма важным и крупномасштабным химическим производством. Здесь, как и во многих других технических процессах, колебания представляют собой вредное явление, с которым надо бороться. Они вызывают колебания качества продукции, а также могут при больших амплитудах приводить к остановкам и перебоям в производстве. Поэтому отыскание устойчивого режима является важной задачей, которая к настоящему времени, по-видимому, не имеет удовлетворительного решения.

Гетерогенные реакции. Колебательным гетерогенным реакциям посвящена довольно обширная литература. Достаточно полный обзор старых работ содержится в книге Хеджеса и Мейерса [58]. Многие из этих реакций происходят на поверхности металла, погруженного в водный раствор. Очень часто эти реакции связаны с процессами фазообразования: растворения, кристаллизации, испарения. Рассмотрим, например, известную реакцию разложения H_2O_2 на поверхности ртути, изученную Бредигом [57, 58].

Колебательная реакция происходит в интервале pH 4—7. При колебаниях происходит образование и растворение пленки окисла на поверхности ртути, при этом пульсация поверхности свидетельствует об изменении поверхностного натяжения. Разложение перекиси происходит на блестящей поверхности ртути. Период колебаний — порядка минуты в нормальных условиях, величина его очень сильно зависит от температуры. Колебания сопровождаются электрической активностью.

Подробно изучались также колебательные реакции растворения металлов [57, 58]. При этом была показана очень сильная зависимость от следовых количеств посторонних веществ. Наиболее известной и интересной является работа Лилли [65], который подробно исследовал растворение железа в разбавленной HNO_3. Период колебаний — порядка секунд. Для поддержания устойчивых колебаний необходимо было перемешивание, обновлявшее раствор у поверхности металла. В ходе колебаний происходит смена активной фазы, во время которой происходит растворение металла, и пассивной фазы. Лилли показал, что для получения колебаний необходимо иметь участок с постоянной активностью. При концентрации кислоты $>55\%$ пассивное состояние устойчиво. В этом случае с помощью внешнего воздействия можно вызвать одиночный импульс. При концентрации $<55\%$ происходит непрерывное растворение. Если на некотором участке длинной проволоки создать локальное понижение концентрации кислоты и тем обеспечить постоянную активность, то из этого участка по всей остальной проволоке будут периодически распространяться волны активности. Отмечается сильная зависимость частоты от общей длины проволоки и от длины активного участка. Частота также сильно зависит от температуры.

Колебательные реакции в электрохимических системах более удобны для исследования, так как, изменяя падение напряжения и силу тока, можно легко управлять частотой и другими характеристиками колебаний. Весьма обстоятельное исследование таких реакций проведено Бонгоффером и его сотрудниками [41]. Ими было изучено анодное растворение меди в HCl и катодное растворение железа в HNO_3. Исследованы зависимости характеристик колебаний от различных параметров системы — концентраций, плотности тока, температуры и показано совпадение с качественной теорией.

Из последних работ можно отметить исследования Фрумкина и его сотрудников [10, 29] по автоколебаниям на ртутном аноде. Эти авторы считают, что в исследованных ими случаях не происходит образования пассивирующей пленки. Следует также указать работы Лимина [19], Гужеро и Альфьери [54], посвященные электрохимическим реакциям на твердых поверхностях.

Пространственная периодичность. Даже при проведении реакций в гомогенной системе невозможно обеспечить абсолютную однородность условий по всему пространству. Поэтому, если в ходе колебательной реакции не происходит усреднения по объему путем диффузии или перемешивания за время, которое существенно меньше периода колебаний, то возможно появление пространственной периодичности. Эта периодичность обычно наблюдалась в виде бегущих волн химической активности, хотя, по-видимому, возможно и возникновение стоячих волн. В эксперименте стационарная картина обычно определялась наличием

почти неизбежных стационарных неоднородностей. Так, Жаботинский [14] наблюдал бегущие волны в трубках, причем волны распространялись либо от поверхности раздела фаз жидкость — газ, либо от искусственно созданных участков с повышенной концентрацией окислителя. Герварт и Франк-Каменецкий [8] указывают, что при вспышке «холодное пламя» распространялось от выходного патрубка по всему объему реактора. Грэй [55] также указывает, что пламя распространяется от выпуска к выходу. В двух последних случаях дело осложняется тем, что реакция идет в проточной системе с довольно быстрым течением газа.

В гетерогенных системах распространение волн по реакционной поверхности наблюдалось Лилли [65] и Бонгоффером [41].

В первом случае волны распространялись от искусственно созданного участка с непрерывно идущей реакцией. Бонгоффер же наблюдал распространение волны от краев электрода внутрь. В обоих случаях скорость распространения была довольно высокой (порядка *м/сек*).

Необходимо отметить также образование квазипериодических структур (так называемые кольца Лизеганга) при химических реакциях, сопровождающихся образованием осадка. Однако, если рассматривать протекание реакции во времени в какой-либо заданной точке, то реакция будет апериодической. Подробное описание таких реакций содержится в книге Шемякина и Михалева [32], из новейших можно отметить работу Мульчерджи [70].

Биохимические реакции. Хотя многие важнейшие биологические процессы имеют колебательную природу, однако их механизмы настолько плохо изучены, что в настоящее время невозможно установить, какое место в них занимают колебательные химические реакции. Тем не менее в последнее время появились работы, в которых рассматриваются колебательные процессы в отдельных биохимических системах. Исследование этих процессов, таким образом, заполняет разрыв между явлениями в чисто химических системах и сложными биологическими механизмами.

В первую очередь нужно отметить работы Шноля и его сотрудников [33, 34], обнаруживших колебания ферментативной активности и титра SH-групп в растворах белков мышц. Эти работы представляют большой интерес, поскольку мышечное сокращение, по всей вероятности, является автоколебательным процессом. Поэтому исследование изолированной белковой системы, обнаруживающей колебательное поведение, может привести к пониманию механизма мышечного сокращения. Авторы работ [33, 34] полагают, что наблюдаемые колебания ферментативной активности и титра SH-групп в растворах актомиозина, миозина и актина являются отражением синхронных конформационных колебаний большей части молекул белков в макроскопическом объеме раствора. Синхронизация колебаний отдельных молекул происходит, по-видимому, при взаимодействии молекул белка, осу-

ществляемом посредством изменения состояния (структуры) воды между молекулами. К сожалению, в этих работах не удалось зарегистрировать даже приблизительно периодический процесс. Анализ проводился путем взятия проб и наблюдались хаотические колебания.

Вторая группа работ посвящена исследованию переходных процессов в гликолитической системе, в ходе которых наблюдаются затухающие колебания. Эти колебательные процессы впервые наблюдались Дюйзенсом и Амецом [49] и подробно изучены Чансом с сотрудниками [44—47, 52]. Чанс сумел воспроизвести эти процессы в экстрактах из клеток [45]. При этом период колебаний изменялся от 13 сек. in vivo при 37° до 1,5 часа в экстракте при 0°. Однако декремент оставался при этом приблизительно одинаковым (~ 0,2). В этой работе удалось с помощью различных воздействий управлять формой и фазой колебаний.

Христиансен [48] высказал гипотезу о том, что спонтанная активность, наблюдаемая в нервных волокнах, является следствием периодических ферментативных реакций. Он сделал ряд количественных оценок, подтверждающих его предположение.

Математическое исследование колебательных химических реакций

Общие результаты. Разберем сначала работы, в которых сделаны попытки получить некоторые общие результаты. Гирон [56] исследовал в общем виде систему линейных дифференциальных уравнений, описывающую произвольной сложности систему химических реакций истинно первого порядка. Рассматривалась система вида

$$\dot{x}_i(t) = \sum_{j=1}^{n} a_{ij}x_j(t), \text{ где } i = 1, 2, \ldots, n. \tag{4}$$

Исходя из сохранения массы в системе (система закрытая) и неотрицательности концентраций ($x_i \geqslant 0$), Гирон получил следующие условия: определитель матрицы системы равен нулю,

$$|a_{ij}| = 0,$$

где (5)

$$a_{ij} \geqslant 0, \quad a_{ii} \leqslant 0, \quad j \neq i.$$

Положительные диагональные и отрицательные недиагональные члены соответствуют автокатализу и отрицательному катализу без взаимодействия. Последний приводит к отрицательным значениям концентраций, что абсурдно.

Гирон показывает, что действительные части корней матрицы $|a_{ij'}| = A$ системы (4) не положительны, т. е. положение равно-

весия системы устойчиво. Этот интуитивно ясный результат может быть строго получен из соответствующих теорем.

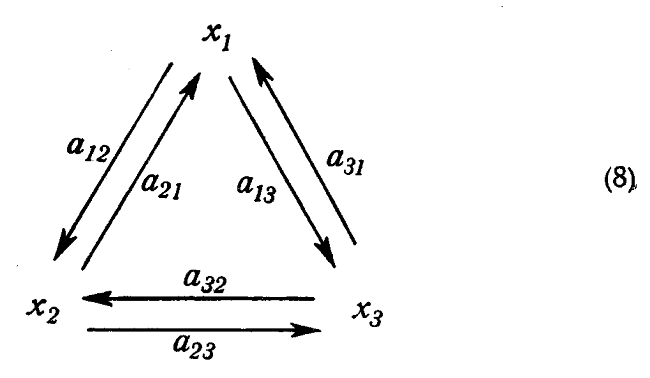
Далее исследуются условия, при которых матрица A будет иметь чисто действительные корни. Известно, что если

$$VAV^{-1} = B, \tag{6}$$

где V произвольная несингулярная матрица, то матрицы A и B имеют одинаковые корни. Автор ищет такую диагональную матрицу V, чтобы матрица B была симметричной, т. е. имела только действительные корни. Это накладывает на коэффициенты матрицы A условия вида

$$a_{ri}a_{\cdot j}a_{jr} = a_{ir}a_{ji}a_{rj}. \tag{7}$$

Рассмотрим теперь систему из трех реакций первого порядка со схемой вида



(8)

Эта система была впервые исследована Гирньяком [62] с целью доказать возможность периодических химических реакций. Нужно отметить, что даже без учета каких-либо ограничений, эта система дает столь сильное затухание, что практически никакие колебания не наблюдаются [79]. Вегшайдер [37], рассматривая подобную систему в состоянии термодинамического равновесия, показал, что термодинамика накладывает ограничение на коэффициенты скоростей реакций, не следующее из формальной кинетики, а именно:

$$a_{12}a_{23}a_{31} = a_{13}a_{32}a_{21}. \tag{9}$$

Это ограничение получило название «парадокса Вегшайдера». Позже Льюис [37] показал, что оно непосредственно вытекает из принципа детального равновесия, т. е. из требования, чтобы в положении термодинамического равновесия независимо выпол-

нялись следующие условия:

$$a_{12}x_1^0 = a_{21}x_2^0,$$
$$a_{23}x_2^0 = a_{32}x_3^0, \qquad (10)$$
$$a_{31}x_3^0 = a_{13}x_1^0,$$

где x_1^0, x_2^0, x_3^0— равновесные концентрации.

Условие (6) приводит к тому, что корни характеристической матрицы системы (8) оказываются чисто действительными. Но константы скоростей реакций одинаковы как в положении термодинамического равновесия, так и на расстоянии от него. Это значит, что в закрытой системе типа (8), описывающей реакции истинно первого порядка, возможно только монотонное приближение к положению равновесия. Гирон отмечает, что Онзагер обсуждал схему (8) в качестве примера для иллюстрации соотношений Онзагера.

Далее Гирон показал, что система N-го порядка произвольного вида может быть разбита на контуры вида (8), при этом условия (7) для произвольного контура соответствуют условию (9). Таким образом, при выполнении принципа детального равновесия всегда можно построить такую диагональную матрицу, что матрица B будет симметричной. Следовательно, в закрытой системе произвольной сложности, в которой идут только истинно мономолекулярные реакции, колебания невозможны, а возможно лишь монотонное приближение к положению равновесия (см. также [85]).

Пригожин и Балеску [20, 73, 74] исследовали возможность периодического протекания химических реакций в аспекте термодинамики открытых систем. Они показали, что если в системе выполняются соотношения Онзагера, то возможно только монотонное приближение к стационарному состоянию, лежащему вблизи положения термодинамического равновесия. Никаких колебаний вокруг положения термодинамического равновесия в его окрестности не может быть. Колебания могут иметь место лишь вокруг стационарного состояния, достаточно удаленного от положения термодинамического равновесия таким образом, чтобы меняла знак только производная скорости приращения энтропии, а знак самой скорости оставался постоянным и положительным. Этот вывод, весьма полезный для общего понимания существа вопроса, практически не оказывает никакой помощи при исследовании конкретных химических систем. Так как химические системы почти всегда нелинейны, то обычно невозможно прямо указать область, где справедливы соотношения Онзагера. Поэтому вопрос о существовании колебаний концентраций в химической системе в настоящее время может быть решен только кинетически для каждого конкретного случая.

Еще одна попытка использовать термодинамику необратимых процессов для описания колебательных реакций была предпри-

нята Бернардом [39]. Однако конкретный пример, им приведенный, неверен.

Обзор всех предшествующих теоретических работ и некоторые конкретные модели содержатся в уже упоминавшихся работах Бака [37, 38].

Точечные математические модели. Рассмотрим теперь математические модели, описывающие периодические химические реакции в гомогенных системах. По-видимому, первая математическая модель периодической химической реакции была построена Лотка [66]. Он исследовал систему уравнений

$$\dot{x} = k_0 - k_1 xy,$$
$$\dot{y} = k_1 xy - k_2 y, \tag{11}$$

которая описывает цепь последовательных реакций

$$A \to x \overset{\curvearrowleft}{\to} y \to P, \tag{12}$$

среди которых есть одна автокаталитическая. Лотка показал, что решениями этой системы уравнений являются затухающие колебания. Вблизи положения равновесия решение имеет вид

$$y = y_0 e^{-\frac{k_0 k_1}{2k_2} t} \sin\left(\sqrt{k_0 k_1} \sqrt{1 - \frac{k_0 k_1}{4 k_2^2}}\, t\right). \tag{13}$$

Таким образом, затухание может быть сколь угодно малым. Почти одновременно Гирньяк [62] исследовал систему (8).

Позже Лотка [67] изучил систему, описывающую две последовательные автокаталитические реакции:

$$\dot{x} = k_1 x - k_2 xy,$$
$$\dot{y} = k_2 xy - k_3 y. \tag{14}$$

Он показал, что в окрестности положения равновесия система описывает незатухающие колебания. Эта система, в дальнейшем ставшая весьма известной, была использована также для экологических исследований. Вольтерра́ [84] показал, что она является консервативной, и во всем положительном квадранте фазовой плоскости ее решениями являются замкнутые траектории, охватывающие нетривиальное положение равновесия. Эти траектории никогда не пересекают координатных осей. Выбор частной траектории определяется начальными условиями. Большим достоинством этой системы является ее простота. В то в же время вследствие своей консервативности эта система не может описывать никакой реальной химической реакции. Дальнейшую разработку

этой системы произвела Мур [68], которая исследовала систему из N последовательных автокаталитических реакций. Кроме того, она учла способ, которым исходное вещество вводится в открытую систему. Схема этой системы реакций выглядит следующим образом:

$$\xrightarrow{r_0} W \xrightarrow{k_0} \underset{\substack{\downarrow \\ r_1}}{A_1} \xrightarrow{k_1} \underset{\substack{\downarrow \\ r_2}}{A_2} \xrightarrow{k_2} \cdots \xrightarrow{k_{n-1}} \underset{\substack{\downarrow \\ r_n}}{A_n} \xrightarrow{k_n} . \qquad (15)$$

Здесь k_i — коэффициенты скоростей автокаталитических реакций ($i \neq n$); k_n — коэффициент реакции распада первого порядка; r_n — коэффициенты диффузии. Соответствующая система уравнений имеет вид

$$\begin{aligned} \dot{w} &= r_0(w^0 - w) - k_0 w a_1, \\ \dot{a}_1 &= k_0 w a_1 - k_1 a_1 a_2 - r_1 a_1, \\ \dot{a}_2 &= k_1 a_1 a_2 - k_2 a_2 a_3 - r_2 a_2, \\ &\cdots\cdots\cdots\cdots \\ \dot{a}_n &= k_{n-1} a_{n-1} a_n - k_n a_n - r_n a_n. \end{aligned} \qquad (16)$$

Уравнения (14), исследованные Лотка и Вольтерра, являются частным случаем системы (17), которая получается из (16) при предположении, что

$$\begin{aligned} \dot{w} &= 0, \\ \dot{a}_1 &= k a_1 - k_1 a_1 a_2 - r_1 a_1, \\ \dot{a}_2 &= k_1 a_1 a_2 - k_2 a_2 a_3 - r_2 a_2 \text{ и т. д.} \end{aligned} \qquad (17)$$

Мур показала, что для системы (17) могут быть получены незатухающие колебания. В системе (16) всегда появляется затухание. Это затухание тем меньше, чем ближе w к постоянной. Было также показано, что при $N \geqslant 4$ в системе могут существовать две частоты и более. Для нескольких частных случаев были получены решения с помощью дифференциального анализатора. Для случая $N=4$ были получены 2-частотные колебания.

Как уже отмечалось, Франк-Каменецкий [25] использовал систему (14) для описания «холодных пламен». Бак [36] исследовал зависимость частоты колебаний этой системы от амплитуды колебаний. В то же время многие авторы указывали, что подобные системы непригодны для описания реальных химических реакций [4, 48, 80].

Франк-Каменецкий и Сальников [28] исследовали более общую систему, дополнив систему (14) квадратичными членами

$$\begin{aligned} \dot{x} &= k_1 x - k_2 xy + \varepsilon_1 + \varepsilon_3 y + \varepsilon_5 x^2 + \varepsilon_7 y^2, \\ \dot{y} &= k_2 xy - k_3 y + \varepsilon_2 + \varepsilon_4 x + \varepsilon_6 x^2 + \varepsilon_8 y^2. \end{aligned} \qquad (18)$$

Здесь все коэффициенты положительны, а ε_5 и ε_8 — любого знака. Эта система может иметь предельные циклы.

Утц и Волтман [82] рассмотрели систему

$$\begin{aligned} \dot{x} &= xF(y), \\ \dot{y} &= y\varphi(x), \end{aligned} \tag{19}$$

также являющуюся обобщением системы (14).

Корзухин и Жаботинский [17] исследовали системы, получающиеся из (14) методом, являющимся обращением метода стационарных концентраций. При этом получаются системы 4-го порядка, весьма простые с химической точки зрения и обладающие предельным циклом.

Частным случаем системы (18) является система

$$\begin{aligned} \dot{x} &= x^2 - k_1xy + k_2, \\ \dot{y} &= k_3x^2 - k_4y^2 - k_5xy. \end{aligned} \tag{20}$$

Рассмотренная Чернавской и Чернавским [30] система (20) обладает предельным циклом. Она была применена для описания некоторых колебательных явлений, имеющих место в процессе фотосинтеза.

Для описания периодического синтеза белка на рибонуклеиновой кислоте Гудвин [53] предложил следующую систему уравнений:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \frac{ax}{k_0 + k_1y} - bx, \\ \dot{y} &= \alpha x - \beta. \end{aligned} \tag{21}$$

Эта система имеет периодическое решение. Она консервативна, как и система (14). Однако, по нашему мнению, автор применил недопустимую идеализацию: наличие реакций распада нулевого порядка неизбежно выводит систему при некоторых начальных условиях в область отрицательных концентраций, что абсурдно. Поэтому для применения этой системы нужно вводить ограничения и на начальные условия.

Жаботинский и Корзухин [14] исследовали систему уравнений

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= k_1x_1 - k_2x_1x_3, \\ \dot{x}_2 &= k_3x_1 - k_4x_2, \\ \dot{x}_3 &= k_4x_2 - k_5x_3. \end{aligned} \tag{22}$$

Эта система описывает реакцию, включающую одну автокаталитическую стадию и отрицательный катализ; она имеет предельный цикл.

Система

$$\dot{x}_1 = k_1 x_1 (C - x_2) - k_2 x_1 x_3,$$
$$\dot{x}_2 = k_3 x_1 (C - x_2) - k_4 x_2, \qquad (23)$$
$$\dot{x}_3 = k_4 x_2 - k_5 x_3,$$

получающаяся из системы (22) введением постоянного катализатора (с суммарной концентрацией C), была с успехом использована для полуколичественного описания реакций, исследованных Жаботинским.

Спанглер и Снелл [80] предложили систему из двух каталитических реакций, в которых продукт первой реакции является конкурентным ингибитором второй и наоборот. Схема этой системы реакций имеет вид:

$$\text{источник } A \to A + E \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftarrows}} B \xrightarrow{k_2} E + P \xrightarrow{k_3} \text{сток } P,$$
$$\alpha P + E' \underset{k'_{-4}}{\overset{k'_4}{\rightleftarrows}} I', \quad \alpha P' + E \underset{k_{-4}}{\overset{k_4}{\longrightarrow}} I, \qquad (24)$$
$$\text{источник } A' \to A' + E' \underset{k'_{-1}}{\overset{k'_1}{\rightleftarrows}} B' \xrightarrow{k'_2} E' + P' \xrightarrow{k'_3} \text{сток } P',$$

где A — исходное вещество; E — катализатор; B — комплекс катализатор — субстрат; P — продукт реакции; I — неактивный комплекс; $I + B + E = E_0$, то же — для штрихованных величин; α — стехиометрический коэффициент. Если $\alpha = 2$, то в системе возможны незатухающие колебания, которые для частного случая были получены на цифровой вычислительной машине. Нужно отметить, что система эта симметрична. Однако в обсуждаемой работе не было сделано попыток упростить систему с помощью предельных переходов или другим способом и не дано никаких указаний относительно ограничений, налагаемых на коэффициенты системы условиями существования колебаний. Все это не дает возможности оценить вероятность существования реальной химической колебательной системы, описываемой подобной схемой.

Хиггинс [60] построил модель высокого порядка, являющуюся детализацией системы (11), для описания исследованных Чансом колебаний в системе гликолиза. Он утверждает, что эта система может давать незатухающие колебания, однако все приведенные им машинные решения системы не являются стационарными.

Хейнметс [59] исследовал с помощью аналоговой машины сис-

темы уравнений высокого порядка, описывающие схемы регуляции ферментативного синтеза, предложенные Жакобом и Моно. После длительного экспериментального подбора коэффициентов автору удалось получить незатухающие колебания в некоторых системах и после этого исследовать зависимости от параметров. Область существования колебаний оказалась довольно узкой.

Финн [50] коротко рассмотрел вопрос о применении к химическим и простым биологическим системам уравнений с запаздывающим аргументом и считает, что такие уравнения удобны для описания некоторых периодических явлений.

Описанные выше модели удовлетворяют требованиям формальной кинетики, описывающей гомогенные системы, поскольку все входящие в них коэффициенты являются функциями только констант скоростей реакций (за исключением системы (15), где это оговорено).

Перейдем к системам, в которых данное ограничение отсутствует. Сальников [21—23] исследовал систему реакций, в которой одной из стадий является тепловой автокатализ. Такая модель приводит к системе уравнений

$$\frac{dx}{d\tau} = x\left(k e^{-\frac{\mu}{y}} - e^{-\frac{1}{y}}\right), \qquad \frac{dy}{d\tau} = x e^{-\frac{1}{y}} - \beta(y - y_0), \tag{25}$$

где x — приведенная концентрация; y — приведенная температура; β — приведенный коэффициент теплоотдачи, который является функцией геометрии реактора. Автор провел подробное качественное исследование этого и подобных ему уравнений, показав, при каких условиях возможны незатухающие колебания.

Модификация системы (25) была использована Сальниковым и Вольтером [24] для описания термокинетической колебательной реакции в проточном реакторе.

Чизмаджев [31] и Гохштейн [9] исследовали модели, описывающие автоколебания в электрохимических системах. Эти авторы исходили непосредственно из нелинейных статических характеристик систем и использовали стандартные методы, принятые в радиотехнике. Поскольку диффузия играет в этих системах важную роль, то некоторые коэффициенты также зависят от геометрических параметров.

Бонгоффер [41] также провел качественное исследование электрохимической системы, которое было использовано для анализа экспериментального материала.

Бирман [40] исследовал влияние эффектов пространственного разделения и диффузии на периодические химические реакции.

Он обнаружил, что учет этих влияний сужает область существования колебательного режима в изученных им моделях. В работе Бирмана рассматривались обыкновенные дифференциальные уравнения.

Пространственные модели. Как уже указывалось, применение рассмотренных выше моделей возможно лишь в том случае, когда время усреднения существенно меньше периода колебаний. Однако в настоящее время практически отсутствуют удовлетворительные модели, описывающие пространственное поведение химических реакций.

Несколько работ было посвящено попытке описать возникновение пространственной периодичности в гомогенной системе. Иост [63] указал, что термодиффузия может привести к возникновению пространственной периодичности в ходе реакции холоднопламенного окисления углеводородов. Однако в его работе отсутствуют какие-либо расчеты. Попытка получить пространственную периодичность при учете диффузии в химических системах, описываемых линейными уравнениями, была предпринята Рашевским [75] и Вейнбергом [86]. Критика этих работ, показывающая «нехимичность» выбранных систем, содержится в работе Гирона [56].

Тьюринг [82] подробно рассмотрел некоторые двумерные системы, в которых химическая реакция сочетается с двумерной диффузией. Он показал, что при определенных условиях, например в случае тора, возможно возникновение устойчивой периодической структуры.

Нам не удалось обнаружить работ, в которых делались бы попытки создать математические модели, описывающие периодическое распространение волн.

Нужно отметить, что теория колец Лизеганга разрабатывалась Зельдовичем и его сотрудниками [1, 16].

ОБСУЖДЕНИЕ

Общее состояние проблемы. 1. Подавляющее большинство экспериментального материала относится к гетерогенным и отчасти к гомогенно-гетерогенным системам.

2. Практически все математические модели описывают чисто гомогенные системы. Действительно, модели Сальникова, Гохштейна и других, в которых учитываются диффузия и теплоотдача, формально тождественны гомогенным. Эти модели описываются обыкновенными дифференциальными уравнениями, в которых некоторые постоянные коэффициенты определяются как функции обобщенных геометрических параметров. Нам неизвестны модели, в которых колебания были бы следствием пространственного взаимодействия и исчезали бы в точечной модели.

3. Тем не менее господствует мнение, что для осуществления

колебаний в химической системе необходима гетерогенность. Бонгоффер считает, что только в гетерогенной системе обеспечивается малость колебательной части по сравнению с резервуаром исходных веществ, т. е. относительная стационарность системы, обусловливающая стационарность колебаний. Однако требование Бонгоффера легко выполняется в любой каталитической системе, в том числе и в гомогенной.

4. Практически отсутствует связь между экспериментом и математическим моделированием. Действительно, только в работах Бонгоффера и сотрудников [41], Жаботинского и Корзухина [14] проведено относительно подробное сопоставление конкретной модели с экспериментальными данными.

Рассмотрим соотношение гомогенных и гетерогенных реакций. Исходя из современных представлений, можно рассматривать в качестве гомогенных только реакции в жидкой фазе или реакции в газовой фазе при весьма больших отношениях объема к поверхности. Кроме того, необходимо, чтобы во время реакции отсутствовал подвод исходных веществ и отвод продуктов реакции. Только в этом случае реакция не будет зависеть от обобщенной геометрии реактора. Последнему требованию не удовлетворяют термокинетические реакции, нуждающиеся в отводе тепла, и реакция Брэя, продуктом которой является кислород, подлежащий непрерывному удалению из системы. Если исходить из этих требований, то единственный экспериментальный пример, с достаточной убедительностью показывающий гомогенность колебательной химической системы,— реакции, изученные Жаботинским. Отметим, что проблемы, возникающие при попытке дифференцировать гомогенные и гетерогенные системы, довольно подробно рассмотрены Бенсоном [4].

Гомогенно-гетерогенные, в частности газовые, реакции ближе всего к чисто гомогенным. В этом случае колебательная система и резервуар также совмещены пространственно. Основная часть реакции протекает в объеме, но реакции на стенках также играют существенную роль. Сюда примыкают и выщеупомянутые реакции, требующие непрерывного отвода продукта.

Наконец, гетерогенными мы должны считать все системы с пространственно разделенными реакционным пространством и резервуаром.

Если же формально рассматривать математические модели, то разделение будет иным. В первую группу войдут модели с точечным поведением системы, не зависящим явным образом от пространства, т. е. модели, существенные черты которых могут быть описаны обыкновенными дифференциальными уравнениями. Из этой группы можно выделить подгруппу моделей с неявной зависимостью от пространства, т. е. некоторые коэффициенты которых являются функциями обобщенных геометрических параметров. Однако формально такое деление провести нельзя.

Во вторую группу должны войти модели с точечным поведением системы, явно зависящим от пространства. Эти модели описываются дифференциальными уравнениями в частных производных.

Нужно отметить, что, с точки зрения такого формального подхода, мы не можем в настоящее время разделить колебательные гомогенные и гетерогенные реакции.

Наконец необходимо сказать, что химическая кинетика, с формальной точки зрения, является частью концентрационной кинетики. Для концентрационной кинетики существенными являются ограничения, накладываемые требованием сохранения частиц в особенности — положительности переменных. Поэтому, например, химическая кинетика, фазовые переходы и популяционная кинетика формально могут быть описаны одинаковыми уравнениями.

Роль колебательных химических реакций. Помимо очевидного теоретического интереса, изучение колебательных химических реакций может иметь и прикладное значение. Как уже было показано, вредные колебания скорости химической реакции могут возникать в ходе промышленных процессов. В таких случаях поиск стационарного режима и ликвидация колебаний являются важной задачей. С другой стороны, развитие хемотроники возможно приведет к использованию колебательных химических систем как таковых.

Тем не менее наиболее важное приложение теории колебательных химических реакций — исследование механизма ряда важнейших биологических явлений: мышечного сокращения и вообще биологического движения на клеточном и субклеточном уровне, нервных процессов, «биологических часов» и регуляции клеточного деления. Колебательные химические реакции, по-видимому,— существенная часть механизма этих процессов. Поэтому, в частности, важным критерием правильности различных гипотетических моделей этих процессов является способность совершать колебания. Однако в настоящее время этим критерием обычно пренебрегают.

С другой стороны, колебательные химические реакции могут быть использованы для моделирования биологических процессов. Такие модели наиболее адекватны по структуре и свойствам. До сих пор самая успешная попытка такого рода моделирования — построенная Лилли электрохимическая модель нерва [2], использующая описанную выше реакцию. С помощью этой модели удалось предсказать некоторые важные свойства, обнаруженные затем при исследовании живого нервного волокна (в частности, сальтаторное проведение).

В последнее время резко возрос размах работ по исследованию механизмов колебательных биологических процессов. Представление об этих исследованиях могут дать отдельные крупные сборники статей [5, 35, 77]. Некоторые из этих работ уже сейчас прямо соприкасаются с предметом данного обзора.

Методы исследования колебательных химических реакций. Роль ЭВМ. Колебательные химические реакции являются чрезвычайно сложными процессами. Например, одна из гомогенных реакций, описанных в работах [12, 13], состоит из трех основных стадий. Каждая из этих стадий в свою очередь включает несколько элементарных реакций. Общее количество химических соединений, появляющихся в ходе этой реакции, значительно превосходит 10. Прямое экспериментальное исследование таких реакций весьма трудно. Например, одиночная стадия рассматриваемой колебательной реакции аналогична по сложности широко известной реакции разложения H_2O_2, катализируемой ионами железа. Исследованию этой реакции было посвящено несколько сотен работ, однако ее механизм до сих пор вызывает споры.

При изучении столь сложных систем математическое моделирование должно играть решающую роль. Наиболее эффективный метод исследования, по-видимому,— последовательная детализация при сочетании эксперимента и моделирования. При такой системе сначала на основе эксперимента строятся грубые модели, удовлетворяющие основным требованиям. Следующий этап — выбор наилучшего варианта и подгонка его на основе сопоставления модели с экспериментальными данными. Наконец, исходя из полученной таким образом модели, планируется дальнейший эксперимент. Затем цикл повторяется.

Математические модели, описывающие такого рода химические реакции, представляют собой системы нелинейных дифференциальных уравнений довольно высокого порядка. Поэтому эффективное моделирование возможно только с помощью ЭВМ. ЭВМ тем более незаменимы, что проверка моделей заключается в численном сопоставлении с результатами эксперимента. Нужно отметить, что уже сейчас разрабатываются специализированные машины для решения задач химической кинетики [51, 61, 64].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Афанасьев П. Б.* и др., ЖФХ, 1949, **23**, 156.
2. *Байер В.* Биофизика. ИЛ, 1962.
3. *Белоусов Б. П.* Сборник рефератов по радиационной медицине за 1958 г. Медгиз, 1959.
4. *Бенсон С.* Основы химической кинетики. Изд-во «Мир», 1964.
5. Сб. «Биологические часы». Изд-во «Мир», 1964.
6. *Вольтер Б. В.* Труды МИХМ, 1963, 25, 48.
7. *Вольтер Б. В.* и др. Труды Всесоюзной конференции по химическим реакторам. Новосибирск, 1965, стр. 51.
8. *Герварт Ю. Г., Франк-Каменецкий Д. А.* Изв. АН СССР, ОХН, 1942, **4**, 210.
9. *Гохштейн А. Я.* Докл. АН СССР, 1961, **140**, 1114.
10. *Гохштейн А. Я., Фрумкин А. Н.* Докл. АН СССР, 1960, **132**, 388.
11. *Ениколопян Н. С., Налбандян А. Б.* Докл. АН СССР, 1952, 85, 1309.
12. *Жаботинский А. М.* Биофизика, 1964, 9, 306.
13. *Жаботинский А. М.* Докл. АН СССР, 1964, **157**, 392.

14. *Жаботинский А. М.* Исследование автоколебательных химических реакций в гомогенной жидкой среде. Дисс. М., 1965.
15. *Заградник Р.* Успехи химии, 1961, **30**, 1272.
16. *Зельдович Я. Б.* и др. Докл. АН СССР, 1961, **140**, 1281.
17. *Корзухин М. Д., Жаботинский А. М.* Сб. «Молекулярная биофизика». Изд-во «Наука», 1965, стр. 52.
18. *Лебедев О. Л.* Кинетика и катализ, 1964, 5, 166.
19. *Лимин Б. Е.* Научн. зап. Днепропетровского ун-та, 1962, **77**, 160.
20. *Пригожин И.* Введение в термодинамику необратимых процессов. ИЛ, 1960.
21. *Сальников И. Е.* Докл. АН СССР, 1948, **60**, 405.
22. *Сальников И. Е.* К вопросу о протекании периодических реакций в гомогенной химической системе. Дисс., Горьковский ун-т, 1948.
23. *Сальников И. Е.* ЖФХ, 1949, **23**, 258.
24. *Сальников И. Е., Вольтер Б. В.* Докл. АН СССР, 1963, **152**, 171.
25. *Франк-Каменецкий Д. А.* Докл. АН 1939, **25**, 672.
26. *Франк-Каменецкий Д. А.* Успехи химии, 1941, **10**, 373.
27. *Франк-Каменецкий Д. А.* Диффузия и теплопередача в химической кинетике. М.—Л., Изд.-во АН СССР, 1947.
28. *Франк-Каменецкий Д. А., Сальников И. Е.* ЖФХ, 1943, **17**, 79.
29. *Фрумкин А. Н. и др.* Докл. АН СССР, 1961, **136**, 1158.
30. *Чернавская Н. М., Чернавский Д. С.* Успехи физ. наук, 1960, **72**, 627.
31. *Чигмаджев Ю. М.* Докл. АН СССР, 1960, **133**, 1136.
32. *Шемякин Ф. М., Михалев П. Ф.* Физико-химические периодические процессы. М.—Л., Изд-во АН СССР, 1938.
33. *Шноль С. Э. и др.* Биофизика, 1961, **6**, 166.
34. *Шноль С. Э.* Сб. «Молекулярная биофизика». Изд-во «Наука», 1965, стр. 56.
35. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1964, **117**, 1—645.
36. *Bak T. A.* Acta chem. scand., 1958, **12**, 999.
37. *Bak T. A.* Bull. Acad. roy. Belg., 1959, **45**, 116.
38. *Bak T. A.* Contributions to the theory of chemical kinetics. N. Y., 1963.
39. *Bernhard R.* J. Theoret. Biol., 1964, **7**, 532.
40. *Bierman A.* Bull. Math. Biophys., 1954, **16**, 203.
41. *Bonhoeffer K. F. et al.* Z. Elektrochem., 1948, **52**, 24, 29, 149.
42. *Bray W. C.* J. Amer. Chem. Soc., 1921, **43**, 1262.
43. *Bray W. C., Liebhafsky H. A.* J. Amer. Chem. Soc., 1931, **53**, 38.
44. *Chance B. et al.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1964, **51**, 1244.
45. *Chance B. et al.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1964, **52**, 337.
46. *Chance B. et al.* Ann. N. Y. Acad. Sci., 1964, **115**, 1010.
47. *Chance B. et al.* Biophys. and Biochem. Res. Communs, 1964, **16**, 182.
48. *Christiansen J. A.* Advances Enzymol., 1961, **23**, 83.
49. *Duysens L. N. M., Amez J.* Biochem. et biophys. acta, 1957, **24**, 19.
50. *Finn R. K.* Bull. Math. Biophys., 1954, **16**, 181.
51. *Garfinkel D. et al.* Communs Assoc. Comput. Machin., 1961, **4**, 559.
52. *Ghosh A., Chance B.* Biophys. and Biochem. Res. Communs, 1964, **16**, 174.
53. *Goodwin B. C.* Temporal organisation in cells. London — N. Y., 1963.
54. *Gougerot L., Alfieri R.* J. chim. phys., 1964, **61**, 843.
55. *Gray J. A.* J. Chem., Soc., 1953, 741.
56. *Hearon J. Z.* Bull. Math. Biophys., 1953, 15, 121.
57. *Hedges E. S.* Nature, 1931, **128**, 398.
58. *Hedges E. S., Myers J. E.* The problem of physico-chemical periodicity. London, 1926.
59. *Heinmets F* In: «Electronic aspects of biochemistry». London — N. Y., 1964, p. 415.
60. *Higgins J.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1964, **51**, 989.
61. *Higgins J.* Ann. N. Y. Acad. Sci., 1964, **115**, 1025.
62. *Hirniak J.* Z. phys. Chem., 1910, **76**, 675.
63. *Iost W.* Z. phys. Chem., 1944, **193**, 332.

64. *Larson R. et al.* Communs Assos. Comput. Machin., 1962, 5, 63.
65. *Lillie R. S.* Science, 1928, **67**, 593.
66. *Lotka A. J.* J. Phys. Chem., 1910, **14**, 271.
67. *Lotka A. J.* J. Amer. Chem. Soc., 1920, **27**, 1595.
68. *Moore M. J.* Trans. Faraday Soc., 1949, **45**, 1098.
69. *Morgan J. S.* J. Chem. Soc., 1916, **109**, 274.
70. *Mulcherjee S. K.* Kolloid-Z., 1964, **199**, 169.
71. *Newitt D. M., Thornes L. S.* J. Chem. Soc., 1937, 1669.
72. *Peard M. G., Cullis C. F.* Trans. Faraday Soc., 1951, **47**, 616.
73. *Prigogine I., Balescu R.* Bull. Acad. roy. Belg., 1955, **41**, 917.
74. *Prigogine I. Balescu R.* Bull. Acad. roy. Belg., 1956, **42**, 256.
75. *Bashevsky N.* Bull. Math. Biophys., 1948, **10**, 159, 201.
76. *Reiner L.* Z. anorg. und allg. Chem., 1923, **127**, 187.
77. Rhythmic functions in the living system.—Ann. N. Y. Acad. Sci., 1962, 98, 753—1326.
78. *Rice F. O., Reif O. M.* J. Phys. Chem., 1927, **31**, 1352.
79. *Skrabal A.* Monatsh., 1955, **83**, 710.
80. *Spangler R. A., Snell F. M.* Nature, 1961, **191**, 457.
81. *Steffens H., Sauerwald F.* Kolloid-Z., 1956, **149**, 73.
82. *Turing A. M.* Philos. Trans. Roy. Soc., 1952, **B 237**, 37.
83. *Utz W. R., Waltman P. E.* Bull. Math. Biophys., 1963, 25, 75.
84. *Volterra V.* Leçons sur la théorie mathématique de la lutte pour la vie. Paris, 1931.
85. *Wei J., Prater Ch. D.* Advances Catal. and Related Subjects, 1962, **13**, 203.
86. *Weinberg A. M.* Bull. Math. Biophys., 1939, **1**, 19.

ХИМИЧЕСКИЕ КОЛЕБАНИЯ ПРИ ОКИСЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ

Д. А. ФРАНК-КАМЕНЕЦКИЙ

Институт атомной энергии им. И. В. Курчатова

Существуют два различных метода подхода к разнообразным периодическим явлениям природы. Очень часто сначала обнаруживают периодичность того или иного явления, а затем к этой наблюдавшейся в опыте периодичности подбирается тот или иной механизм. Это, конечно, направление очень важное и очень плодотворное, но история науки показывает, что подобрать механизм под реально наблюдаемые колебательные процессы — задача очень трудная, и пока еще теория, в частности математика, не дала нам однозначных способов решения этой, так сказать, обратной задачи теории колебаний. Напротив, если есть механизм, то теория колебаний очень легко позволяет нам рассчитать все свойства колебательного процесса, т. е. решить то, что можно назвать прямой задачей. Обратная задача всегда гораздо труднее прямой. К примеру, люди, конечно, наблюдали колебания маятника (груза, подвешенного на нити) задолго до того, когда был открыт закон тяготения. Но никому не приходило в голову, что природа таких разных явлений, как колебания маятника, падение груза, бро-

шенного с падающей башни в Пизе, и вращение планет вокруг Солнца,— одна и та же. Чтобы найти единство всех этих механизмов, нужен был гений Ньютона.

Между тем, когда был сформулирован закон всемирного тяготения, задача расчета колебаний маятника стала чрезвычайно простой и немедленно была решена. Позволю себе не согласиться с мнением, что периодические явления в жизненных процессах известны только 200 лет. Думаю, что они известны человеку столько времени, сколько он существует, ибо трудно было не заметить периодичность пульса, биения сердца и т. д. И тем не менее подбор механизмов для столь ясно видимой периодичности оказался очень трудным.

Мое сообщение посвящено окислительным процессам, причем не всем, а только одному классу процессов окисления органических соединений, в котором важной стадией является образование органических перекисей. При исследовании одной из систем периодичность сначала была предсказана и только после этого экспериментально обнаружена. Скоро исполнится 70 лет с того дня, когда А. Н. Бах и одновременно и независимо Энглер (в Германии), впервые предложили перекисную теорию окисления органических веществ. Судьба этой теории была довольно сложной. Первоначально ее выдвинули биохимики, рассматривая ее как основной механизм биохимического окисления; далее оказалось, что этот механизм биохимического окисления не является универсальным; на первый план выступили всем известные процессы окислительного фосфорилирования, связанные с циклом трикарбоновых кислот, а также с системой цитохромов. Однако перекисная теория подтверждается процессами окисления при более высоких температурах, которые не связаны непосредственно с биологическими явлениями; в сочетании с цепной теорией перекисная теория имела блестящий успех. Наконец, в последнее время опять намечаются некоторые возможности применения перекисной теории в биохимии.

Посмотрим как этот — во всяком случае довольно важный — механизм окисления привел естественным образом к идее периодичности. В 1938 г. в Институте химической физики (тогда он находился еще в Ленинграде) состоялась конференция, посвященная 40-летию перекисной теории. На ней выступал сам А. Н. Бах, и совершилась передача перекисной теории как эстафеты из рук биохимиков в руки специалистов по цепной теории. На некоторое время эта теория нашла себе место в процессах, связанных скорее с горением, чем с биологическими явлениями. Тот факт, что мы будем широко применять терминологию, взятую из теории горения, в частности такой термин, как воспламенение, не должен смущать, так как цепная природа реакций присуща очень широкому классу химических процессов; первоначально цепная теория развивалась на базе теории горения, в нее внедрялись эти

термины, от которых сейчас трудно отказаться. Вместо воспламенения можно просто говорить «самоускоряющееся» или «экспоненциально разгоняющееся» протекание реакции. В области более высоких температур это экспоненциальное ускорение будет быстрым, демонстративным, сопровождающимся светом, шумом, словом, всеми известными характеристиками взрыва. При более низких температурах такое же по существу экспоненциальное ускорение протекает более скромно, менее заметным образом, привлекает к себе меньше внимания, но механизм процесса будет тот же, с тем же саморазгоном.

Сейчас мы в нескольких словах охарактеризуем химический механизм процесса. Наша задача, собственно, познакомиться с физической картиной явления, не вдаваясь в химию. Поэтому остановимся на одном довольно частном случае — на окислении углеводорода, начинающемся с концевой группы. По-видимому, именно концевые группы углеводородных цепей являются более восприимчивыми к окислению, и в большинстве случаев оно протекает именно с конца. Всем известно, что при окислении легче образуются альдегиды, нежели кетоны. Некоторую роль могут играть и процессы образования кетонов. Но разнообразие процессов очень велико, и мы сосредоточим внимание на этом простейшем и, по-видимому, наиболее важном случае. Речь все время будет идти об углеводороде просто потому, что экспериментальное исследование таких процессов в большей степени проводилось на углеводородах. Впрочем, например, на этиловом эфире все эти явления даже легче наблюдать и, вообще говоря, они свойственны широкому классу органических соединений, но — опять-таки, чтобы не усложнять изложение побочными функциональными группами, второстепенными с точки зрения рассматриваемого процесса,— будем говорить об углеводородах. Пусть мы имели $R—CH_3$ с концевой группой CH_3. Основная идея теории Баха — Энглера заключается в том, что кислороду удобно и легко внедряться между углеродным атомом и одним из атомов водорода. При этом первым доступным обнаружению квазистабильным химическим продуктом является гидроперекись $R—CH_2—OOH$. В качестве следующей стадии естественно предположить, что эта гидроперекись может легко отщепить молекулу воды, причем образуется двойная связь и из гидроперекиси получается альдегид. Следовательно, последовательность процессов такая: углеводород с кислородом дают гидроперекись, гидроперекись отщепляет воду, образуя альдегид, и, наконец, дальнейшая стадия — превращение альдегида с участием кислорода в конечные продукты CO_2 и H_2O (промежуточные продукты — органические кислоты и другие кислородсодержащие соединения). Во избежание недоразумений отмечу — мы все время будем говорить о том, что называется макрокинетикой процесса. И процессы, о которых мы говорили,— это, конечно, макрокинетические стадии. Хотя во всех работах

это всячески подчеркивалось, тем не менее еще и сейчас приходится встречаться с замечаниями, основанными на чистом недоразумении. Не может вот так просто молекула кислорода внедриться в один акт между атомом углерода и атомом водорода. Конечно, каждый из этих процессов происходит не в один акт; он представляет собой не просто бимолекулярную реакцию, а сложный химический процесс, протекающий, безусловно, при участии свободных радикалов. Ведущими цепь являются не сами перекиси, а перекисные радикалы и каждый из этих процессов представляет собой сумму нескольких стадий химических превращений, протекающих при участии свободных радикалов. Но в поисках детального механизма мы усложним себе задачу и не заметим те простые закономерности, которые нас интересуют; из-за деревьев не увидим леса. Поэтому, как обычно делается в кинетике, процесс подразделяется на макростадии, и вот такими макростадиями, в которых участвуют относительно стабильные молекулы, являются в данном случае три указанные макроскопические стадии, кинетику которых в некоторых приближениях можно описывать простыми формулами. Ясно, что расшифровка детального механизма этих макроскопических стадий — совершенно самостоятельный вопрос. Если нас интересует такой вопрос, как колебательное протекание реакции, то мы можем рассматривать брутто-процессы, т. е. макроскопические стадии, и описывать их более или менее приближенным образом. Что касается свободных радикалов, то они реагируют очень быстро, находятся вследствие этого в квазистационарных концентрациях и нестационарное изменение их концентраций во времени очень трудно обнаружить. Нестационарно меняются концентрации квазистабильных продуктов, в данном случае — гидроперекиси и альдегида.

Когда стали изучать кинетику окисления углеводородов с точки зрения таких макроскопическх стадий (это делалось особенно подробно в школе Николая Николаевича Семенова, в Институте химической физики, главным образом Моисеем Борисовичем Нейманом и его сотрудниками), обнаружилось очень своеобразное явление, которое получило название двухстадийного воспламенения. Как мы уже говорили, слово «воспламенение» употребляется здесь по привычке, так как к теории горения рассматриваемый процесс имеет отношение самое косвенное. По существу это — нестационарное протекание сложного химического процесса. Исследования производились, конечно, в условиях, совсем далеких от биохимии,— в газовой фазе, при температуре около 300—400° С для углеводородов (для этилового эфира ту же картину можно наблюдать при значительно более низких температурах порядка 200—150° С) и в условиях большого дефицита воздуха. Соотношение между углеводородом и воздухом (точнее кислородом) принято характеризовать в таких работах коэффициентом избытка воздуха α, т. е. отношением наличного количества кислорода к тому,

которое требуется для полного сгорания всего углеводорода до углекислоты и воды. Этот коэффициент в такого рода экспериментах — порядка 0,1—0,2. Таким образом, процесс идет в условиях неполного сгорания с образованием кислородсодержащих органических соединений. Когда стали изучать кинетику этого процесса, то выяснилось, что в начале первой стадии проявляется то, что микробиологи называют латентным периодом. В химических системах его принято называть периодом индукции. Мы будем называть его просто периодом задержки. Это тот период, когда незримо «размножаются» какие-то, так сказать, «инфекционные» начала химического процесса. Реакция протекает очень слабо, при грубом исследовании ничего не заметно, а затем в некоторой точке по истечении этого периода реакция резко ускоряется и в реакционной системе легко обнаруживаются продукты окисления и прежде всего альдегиды. Конец индукционного периода характеризуется так называемой точкой холоднопламенного воспламенения. То состояние реагирующей системы, которое наблюдается после этой точки, получило название холодного пламени. В это время при очень незначительном разогреве резко изменяется вид реагирующей газовой смеси. Наблюдается синее свечение, конечно, совершенно не тепловое — ни о каком тепловом излучении здесь не может быть и речи. По-видимому, здесь светятся главным образом возбужденные молекулы альдегидов, получившие свою энергию возбуждения от самого химического процесса. В системе образуются в очень высокой концентрации альдегиды. Этот процесс даже пытались использовать в производственных условиях, чтобы в гомогенной системе превращать углеводороды в альдегиды, но он не вошел в практику только потому, что получающиеся альдегиды не оказались достаточно ценными.

Процесс холоднопламенного окисления наблюдается только в области, которую определяют в общем случае три параметра: температура, общее давление и состав смеси (или коэффициент избытка воздуха). Если ограничиться атмосферным давлением, при котором проще экспериментировать, то наблюдается нижний предел по температуре. При повышении температуры до некоего значения, зависящего от коэффициента избытка воздуха, можно снизу попасть в область холоднопламенного окисления, что и называется первой стадией двухстадийного процесса. Есть некоторая более узкая область, смещенная, вообще говоря, к более высоким температурам и к более высоким коэффициентам избытка воздуха, в которой наблюдается двухстадийное воспламенение. В этой области после периода задержки и после некоторого периода холоднопламенного процесса наступает второй резкий скачок: возникает очень сильный разогрев, взрыв явно приобретает тепловой характер и получаются в основном углекислота и вода. Таким образом, процесс развивается во времени с двумя порогами.

Естественно предположить, что во время периода задержки происходит накопление в реагирующей системе некоего активного продукта, каким, несомненно, является гидроперекись, что и было показано очень чистым методом, а именно — введением гидроперекиси на разных стадиях процесса. Оказалось, что если в первой стадии, в периоде задержки, вводить некоторое количество гидроперекиси, то период задержки сокращается по хорошо всем известному логарифмическому закону.

Следовательно, концентрация гидроперекиси в среде в течение этого времени нарастает по экспоненциальному закону. Отсюда, если обозначить эту концентрацию через x, то в этой стадии $\mathrm{d}x/\mathrm{d}t = k_1 x$, т. е. происходит экспоненциальное накопление гидроперекиси, что и было доказано экспериментально. Если написать какую-то валовую константу гибели активного продукта k', то очевидно, что условие экспоненциального ускорения, или условие холоднопламенного воспламенения, заключается просто в том, что $k_1 > k'$. Если мы будем изменять температуру, то вместе с температурой быстро растет константа размножения k_1 и гораздо медленнее константа гибели k'. Реакция гибели гидроперекиси может быть гетерогенной и во всяком случае имеет малую энергию активации. При высокой температуре коэффициент размножения, или разветвления — в терминах цепной теории, станет больше, чем константа гибели, и мы получим экспоненциальное нарастание, логарифмический период индукции. Если система находится достаточно высоко внутри области холодного пламени, то $k_1 \gg k'$, и мы считаем, что имеется экспоненциальное нарастание концентрации первого из наших продуктов — гидроперекиси.

Спрашивается, как расширить эту схему, для того чтобы ввести в нее явление двухстадийного воспламенения. Очевидно, самое простое — это предположить, что двухстадийный процесс идет через два активных продукта. Но для того, чтобы объяснить второй порог, порог по концентрации активного продукта, нужно, очевидно, для следующего продукта y написать такое уравнение:

$$\frac{\mathrm{d}y}{\mathrm{d}t} = k_2 xy - k_3 y.$$

Для общности можно считать константы k_1 и k_3, пропорциональными концентрациям исходного вещества, в данном случае кислорода. Здесь $k_2 xy$ — скорость реакции, по которой второй продукт образуется из первого. Тогда соответственно расходование первого продукта выразится так же как $k_2 xy$, откуда для изменения концентрации его во времени получим уравнение

$$\frac{\mathrm{d}x}{\mathrm{d}t} = k_1 x - k_2 xy.$$

Таким образом, из самых простых соображений, не имеющих никакого пока отношения к колебаниям, из того факта, что у нашего процесса есть двоякого рода пороговые условия, мы пришли к простой схеме автокаталитического процесса. Очевидно, что она полностью объясняет экспериментальные факты. Пока у нас мала концентрация y (если скажем, сначала второго продукта у нас еще нет),

$$\frac{dx}{dt} > 0 \quad и \quad \frac{dy}{dt} < 0,$$

где x — гидроперекись; y — альдегид. В этом случае если система находится внутри области холодного пламени, то экспоненциально нарастает концентрация перекиси. Пока концентрация перекиси мала, альдегиды у нас не образуются, потому что во втором уравнении превалирует член $(-k_3 y)$. После того как будет достигнута определенная критическая концентрация

$$x_k = \frac{k_3}{k_2},$$

первый член станет превалировать и у нас начнется от любого малого начального возмущения экспоненциальное нарастание концентрации альдегидов. Это и есть вторая стадия. Дальнейшее зависит от последующих реакций. Если последующие процессы, связанные с альдегидами, будут протекать настолько быстро, что начнется аккумуляция тепла, то может наступить тепловой взрыв, и мы получим типичную картину двухстадийного воспламенения. Если же система находится в области холодного пламени, но ниже границы двухстадийного воспламенения, то процесс должен принять колебательный характер. После того как накопится высокая концентрация альдегидов, член k_2xy возрастает и начнет падать концентрация перекиси. Когда концентрация перекиси, падая, достигнет опять критического значения, концентрация альдегидов пройдет через максимум и начнет в свою очередь падать. Уменьшение концентрации альдегидов при $k_2xy < k_1x$ приведет опять к накоплению перекиси и т. д. Получится обычная картина колебаний. Если линеаризовать уравнения, то можно убедиться, что при малом отклонении от положения равновесия будут происходить гармонические колебания. В дальнейшем выяснилось, что ту же самую систему изучал Вольтерра для экологических систем, где x и y — численности двух различных популяций, из которых вторая поедала первую, и уже давно Лотка указывал на возможность применения таких соображений к химическим реакциям. Одновременно изучение литературы показало, что, действительно, многие экспериментаторы в области ниже второго порога наблюдали в замкнутой системе ряд последоватльных вспышек холодного пламени — до 5 последовательных вспышек. Таким об-

разом, периодические процессы давно наблюдались в опыте, но пока их не предсказала теория — на них не обращали внимания.

Затем естественно было рассмотреть те же процессы в открытой системе с непрерывной подачей углеводорода и воздуха. И здесь нам совместно с Ю. Г. Гервартом удалось наблюдать устойчивые стационарные пульсации. Зависимость частоты пульсации от температуры удовлетворяла достаточно хорошо экспоненциальному закону. Частота не зависела от концентрации горючего и была пропорциональна концентрации кислорода. Легко убедиться, что для малых колебаний в этой системе получается круговая частота $\omega = \sqrt{k_1 k_3}$, пропорциональная концентрации исходного вещества. Температурная зависимость должна выражаться экспоненциальным законом, а энергия активации должна быть средней арифметической из энергий активации первой и последней стадий.

На опыте получилась экспоненциальная зависимость с эффективной энергией активации порядка 15 *ккал*, что вполне отвечает обычным цифрам для такого рода реакций. Не будем останавливаться на деталях эксперимента и перейдем к некоторым принципиальным вопросам. После того как эти работы были выполнены, многие исследователи занимались вопросами химических колебаний в проточных системах, в так называемом реакторе идеального смешения (Б. В. Вольтер и И. Е. Сальников). Возникает очень важный вопрос о том, какую роль играют в рассмотренных процессах саморазогрев,— вопрос для биологических систем актуальный, поскольку в них всегда имеются очень сильные механизмы терморегуляции (прежде всего высокая теплоемкость водной среды исключает возможность сильных колебаний температуры). В газовой системе теплоемкости малы и всегда возможны тепловые колебания. Очень скоро, после того как были проведены наши эксперименты, Г. С. Горелик и И. Е. Сальников предложили гипотезу о возможной роли тепла в этих процессах. По этому поводу можно высказать следующие соображения.

Мы обсуждали самую простую систему, которая описывает кинетические периодические процессы. Эта система состоит из двух последовательных автокаталитических процессов. Всякий химический процесс, в котором имеются две последовательные автокаталитические реакции, безусловно, может протекать периодически. С другой стороны, если в системе не имеется термостатирования, то можно рассматривать как продукт реакции также и выделяющееся тепло. Выделяющееся тепло ускоряет всякую или почти всякую реакцию. Между прочим, те синхронные процессы, о которых говорил С. Э. Шноль (см. настоящий сборник, стр. 22), не должны ускоряться с повышением температуры, ибо в них участвует энергия регулярных движений, а не статистически распределенная энергия. Но, как правило, в обычных химических процессах температура экспоненциально ускоряет протекание

реакции и, следовательно, тепло тоже является катализирующим продуктом реакции. Так что в нетермостатированной системе роль второго продукта y вполне могло бы играть тепло. Вскоре после этой системы нами была сформулирована идея колебаний, которые мы назвали термокинетическими. Если автокаталитическая реакция сопровождается выделением тепла, то можно написать в принципе аналогичную систему, где y — количество тепла, аккумулированное в реагирующей системе, или просто ее температура.

Нужно выяснить, являются ли наблюдавшиеся нами колебания просто термокинетическими или в них действительно играет роль автокатализ. Вопрос этот — не простой, и мы не можем утверждать, что он окончательно решен.

Некоторые работы в других странах сводились в общем к подтверждению того, что здесь было получено нами, но более детальное исследование процесса проведено не было. Можно сказать только, что при изменении размера реакционного сосуда в 20 раз общие характеристики процесса не меняются, а частота меняется гораздо слабее, чем следует ожидать для термокинетических колебаний. В большом сосуде наблюдались пульсации более низких частот, но это связано с тем, что область стационарных пульсаций изменяется с размерами сосуда как по температуре, так и по избытку воздуха. В малом сосуде она, естественно, была узкой, скажем, от 390 до 410°. В большом сосуде она резко расширялась в сторону низких температур, естественно было ожидать пульсации гораздо более низких частот. Кроме того, надо иметь в виду, что скорость подачи смеси в реактор могла меняться только в не особенно широких пределах. Как нетрудно заметить, для того чтобы в открытой системе наблюдались стационарные пульсации, необходима достаточно большая скорость подачи (время пребывания смеси в реакторе не должно сильно превышать период пульсации, иначе просто не возобновится запас исходного вещества). По этим тривиальным причинам в большой системе время пребывания было в 20 раз больше, и наблюдаемые частоты сдвигались в сторону более низких. Но при прочих равных условиях зависимость частоты пульсаций от размеров сосуда была невелика, точно ее зафиксировать было трудно, потому что нелегко в малом и большом сосудах создать тождественные условия. Во всяком случае можно сказать, что если бы роль последней реакции играл теплоотвод, интенсивность которого в малом сосуде была в 20 раз больше, то должна была бы существовать гораздо более резкая зависимость частоты от размеров сосуда. Однако вопрос о роли тепловых явлений в этих процессах в экспериментальном отношении до конца не выяснен. Я бы сказал, что гораздо большее значение, чем эксперимент, имеет сама схема механизма реакций окисления, связанная с участием гидроперекисей и альдегидов. То обстоятельство, что образование этих двух продуктов

в процессах окисления может представлять собой последовательность двух автокаталитических процессов, вероятно, и подтверждается кинетическими измерениями каждой из этих реакций, и, следовательно, мы можем ожидать здесь проявления периодичности даже при полном исключении тепловых факторов.

В заключение я уже совсем коротко хочу сказать о том, какое значение может иметь этот механизм в биохимических процессах. Основным процессом биологического окисления, как всем известно, является процесс окисления углеводов, который протекает совсем иным образом. В нем тоже возможны периодические явления, но совсем другого характера, связанные уже непосредственно с ферментативными процессами.

Но есть другая группа процессов, которой уделяется гораздо меньше внимания,— процесс окисления жиров. В последнее время появились веские экспериментальные данные в пользу применимости классической перекисной теории к биохимическому окислению жиров. Эти данные получены с помощью чувствительного экспериментального метода — исследования хемилюминесценции.

Сначала в Институте химической физики В. Я. Шляпинтох и его сотрудники развили очень тонкую методику применения фотоумножителей для обнаружения слабого свечения при химических реакциях. Они подробно исследовали процессы окисления углеводородов и других органических соединений при низких температурах, в которых кинетика очень медленная, и показали совершенно однозначно, что хемилюминесценция связана с рекомбинацией перекисных радикалов. Таким образом, наличие химического свечения служит указанием на перекисный механизм реакции.

В последнее время в лаборатории Б. Н. Тарусова были исследованы такого рода явления люминесценции непосредственно в живых клетках и получены веские данные в пользу того, что механизм биологического окисления жиров связан тоже с перекисными процессами. Температуры здесь совсем другие, чем в холодном пламени, но зато ферментативный катализ позволяет процессу идти с гораздо большей скоростью. Таким образом, данные свидетельствуют о том, что механизм биологического окисления жиров, возможно, аналогичен механизму холоднопламенного окисления углеводородов, и, следовательно, может быть связан с колебательными реакциями, о которых мы говорили.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТИ ПОВЕДЕНИЯ КОЛЕБАТЕЛЬНОЙ ХИМИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ ОТ КОНЦЕНТРАЦИЙ ИСХОДНЫХ РЕАГЕНТОВ

I. РЕАКЦИЯ ОКИСЛЕНИЯ МАЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ

В. А. ВАВИЛИН, А. М. ЖАБОТИНСКИЙ, Л. С. ЯГУЖИНСКИЙ

Институт биологической физики АН СССР, Пущино-на-Оке

Институт экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР, Москва

Ранее одним из авторов была описана группа окислительно-восстановительных реакций, в которых концентрация окисленной (соответственно восстановленной) формы катализатора периодически меняется во времени [1]. В настоящей работе излагаются результаты исследования реакции окисления малоновой и броммалоновой кислот броматом в присутствии ионов церия. В ходе этих реакций происходят колебания концентрации Ce^{4+}: $[Ce^{4+}]$ возрастает за счет окисления Ce^{3+} броматом и затем падает при восстановлении Ce^{4+} малоновой или броммалоновой кислотой.

В работе были поставлены следующие задачи.

1. Построение области существования колебаний в пространстве начальных значений концентрации реагентов: церия, малоновой или броммалоновой кислот и бромата.

2. Изучение качественного поведения системы в различных точках этого пространства.

3. Исследование количественных зависимостей характеристик колебаний от значений начальных концентраций реагентов.

4. Изучение эволюции колебательного режима.

Реакция окисления малоновой кислоты описана в части I, броммалоновой кислоты — в части II настоящей работы.

МЕТОДИКА

Колебания концентрации Ce^{4+} регистрировались на двухлучевом спектрофотометре.

По спектрам поглощения четырехвалентного церия были построены калибровочные графики для определения концентрации Ce^{4+} по величине экстинции. Оценена относительная ошибка (σ) в определении угловых коэфициентов калибровочных прямых для различных значений длины волны λ.

λ, *ммк*	ε	σ, %	λ, *ммк*	ε	σ, %
320	6130	1,2	400	1140	0,9
340	5500	1,8	420	473	0,9
360	3900	2,2	440	204	1,3
380	2240	1,4	460	73,8	1,2

Молярная экстинция (ε) определена на основании 10—12 отдельных измерений. В пределах использовавшихся нами концентраций Ce^{4+} наблюда-

ется хорошее следование закону Ламберта — Бера, что соответствует и литературным данным [7].

Было показано, что малоновая и броммалоновая кислоты, бромат и трехвалентный церий, присутствующие в системе в больших количествах, вносят незначительный вклад (1—10%) в общее поглощение системы при $\lambda \geqslant 320$ *ммк*. Это подтверждается и литературными данными [5, 6, 8].

Для определения концентрации Ce^{4+} в ходе реакции использовалась оптимальная длина волны — та, при которой относительная ошибка была минимальной. Большинство измерений концентрации Ce^{4+} произведено с относительной ошибкой меньше 10%.

В нескольких точках пространства начальных значений концентрации реагентов за время, по истечении которого оптическая плотность раствора не изменялась, был снят спектр поглощения реакционной смеси в области 320—500 *ммк*. Полученный спектр хорошо совпадает с соответствующим участком спектра поглощения Ce^{4+} определенной концентрации.

Кинетические кривые записывались самописцем со скоростью ленты 52 *мм/мин*. В большинстве экспериментов точность измерения времени была большой — ошибка составляла менее 1%, в отдельных случаях относительная ошибка измерений времени была выше, но не превышала 5%.

Исходные реактивы — $NaBrO_3$, $Ce(SO_4)_2$ и малоновая кислота — имели квалификацию ч. д. а., H_2SO_4 — квалификацию х. ч.

Реакция проводилась в 3 н. H_2SO_4 при температуре 40° С и интенсивном перемешивании стеклянной палочкой, помещаемой сверху в кювету и приводимой в действие асинхронным мотором со скоростью 1500 *об/мин* [1].

Определение области существования колебаний

В работе была найдена область существования колебаний в пространстве *начальных* значений концентрации реагентов — церия, малоновой кислоты (МК) и бромата. Эти параметры выбраны нами в качестве наиболее специфических с точки зрения кинетики системы и построения ее математической модели.

Область существования колебаний определялась нами как область начальных концентраций реагентов, из которой система попадает в колебательный режим [2].

Считалось, что колебаний в системе нет, если они не начинались по прошествии 3600 *сек* [3].

Сначала были определены области существования колебаний

---

[1] Область существования колебаний, вообще говоря, сильно зависит от интенсивности перемешивания. С увеличением интенсивности перемешивания область существования расширяется [2]. Однако мы работали при такой интенсивности перемешивания, дальнейшее увеличение которой не влияло на область существования и на кинетические характеристики колебаний.

[2] Нами показано, что на границах области существования колебаний амплитуда уменьшается до малых величин. Поэтому чувствительность используемого спектрофотометра ограничивала снизу наши возможности регистрации колебаний.

[3] Система выходит на колебательный режим через определенный промежуток времени (индукционный период). Индукционный период резко возрастает при приближении начальных концентраций исходных реагентов к граничным и незначительно изменяется при концентрациях, удаленных от границ.

в пяти плоскостях[1]: 1) $[Ce^{4+}]^0 = 0,0002$ *М*; 2) $[Ce^{4+}]^0 = 0,001$ *М*; 3) $[BrO_3^-]^0 = 0,0012$ *М*; 4) $[BrO_3^-]^0 = 0,036$ *М*; 5) $[BrO_3^-]^0 = 0,24$ *М* ($[Ce^{4+}]^0$, $[BrO_3^-]^0$ — начальные концентрации реагентов).

По полученным двумерным областям существования построена область существования в трехмерном пространстве.

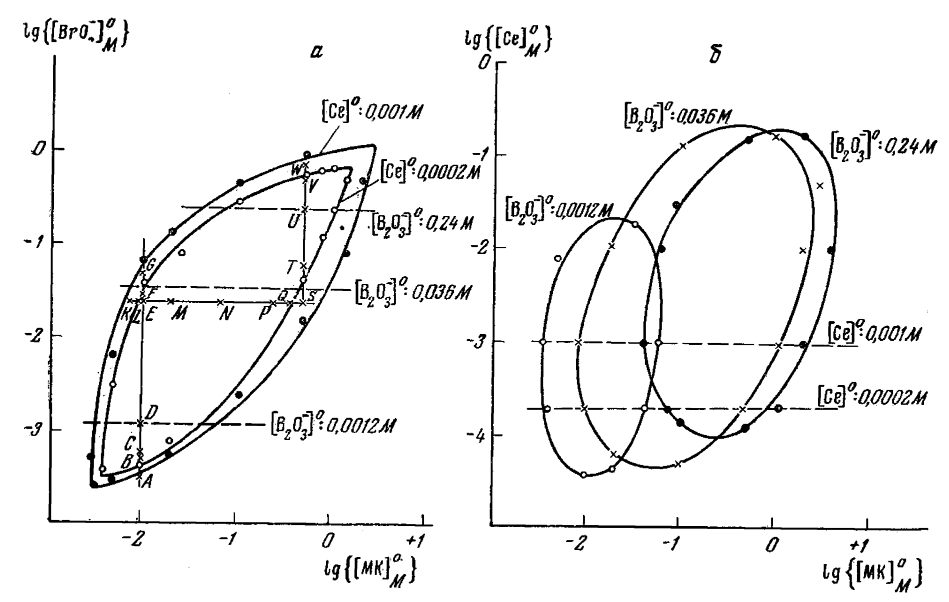


Рис. 1. Области существования колебаний в плоскостях начальных концентраций церия, малоновой кислоты и бромата

а — в плоскостях $[Ce]^0$-const ($[Ce^{4+}]^0$=0,0002 *М*, $[Ce^{4+}]^0$ = 0,001 *М*); *б* — в плоскостях $[BrO_3^-]^0$=const ($[BrO_3^-]^0$= 0,0012 *М*, $[BrO_3^-]^0$ = 0,036 М, $[BrO_3^-]^0$ = 0,24 *М*)

МК — малоновая кислота. Точки на прямых *AG*, *KS*, *SW*, указанные на графике I*а*, имеют тип кинетики, представленный на рис. 3—5

На рис. 1 представлены области существования для выбранных пяти плоскостей. Сечение при $[Ce^{4+}]^0$ = const имеет листовидную форму, тогда как форма сечения при $[BrO_3^-]$ = const близка к эллиптической. Области существования, указанные на рис. 1, были определены по результатам исследования около 250 точек пространства начальных значений концентрации реагентов.

На рис. 2 представлена область существования колебаний в трехмерном пространстве начальных значений концентрации церия, малоновой кислоты и бромата. Кроме указанных пяти пло-

[1] Указанные плоскости выбраны на основании предварительных исследований пространства начальных концентраций реагентов.

скостей для ее построения были использованы результаты исследования 80 экспериментальных точек, лежащих вне этих плоскостей.

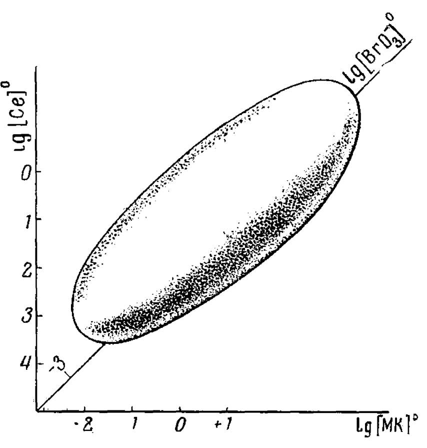


Рис. 2. Область существования колебаний в пространстве начальных концентраций церия, малоновой кислоты и бромата

Диапазон начальных значений концентрации реагентов, при которых существует колебательный режим, имеет около четырех порядков по бромату, более трех по церию и около трех по малоновой кислоте.

Максимальная абсолютная ошибка нахождения граничных точек при использовании логарифмического масштаба составляет $\pm$ 0,2 lg $\{[c_x]M\}$, что определяется разницей в значениях концентрации между соседними экспериментальными точками исследуемого пространства. В данном случае такая разница равняется 0,4 в логарифмических координатах (шаг исследования).

Качественное поведение химической системы в разных точках области существования

Типы колебательных режимов в данной химической системе существенно зависят от величины начальных концентраций бромата и малоновой кислоты и от значения параметра $\alpha =$ $= [BrO_3^-]/[МК]$. Изменение начальной концентрации Ce^{4+} менее существенно.

Ниже рассмотрены типы колебательной кинетики на трех прямых (AG, KS, SW), лежащих в плоскости $[Ge^{4+}]^0 = 0{,}0002$ M при: 1) $[BrO_3^-]^0 = 0{,}024$ M, 2) $[МК]^0 = 0{,}01$ M, 3) $[МК]^0 = 0{,}5$ M. На приведенных рисунках (рис. 3, 4 и 5) каждому кинетическому режиму соответствует точка области существования колебаний (см. рис. 1, *а*).

Выход системы на колебательный режим. Как уже указывалось выше, колебания в данной системе начинаются не сразу. После смешения реагентов идет быстрое падение концентрации Ge^{4+}. Затем в зависимости от величины параметра α концентрация Ce^{4+} либо продолжает уменьшаться с меньшей скоростью (в точках с небольшим значением параметра α — см. рис. 4, n, p и q), либо, наоборот, медленно возрастает (в точках с высоким значением параметра α — см. рис. 4, l и m). По истечении индукционного периода система переходит в колебательный режим.

В точках с малым значением параметра α устойчивые колебания начинаются после определенной раскачки, которая в некоторых случаях продолжается более десятка периодов (рис. 4, *p* и *q*).

В точках с большим значением параметра α устойчивые колебания в системе начинаются сразу (рис. 4, *l*, *m* и *n*).

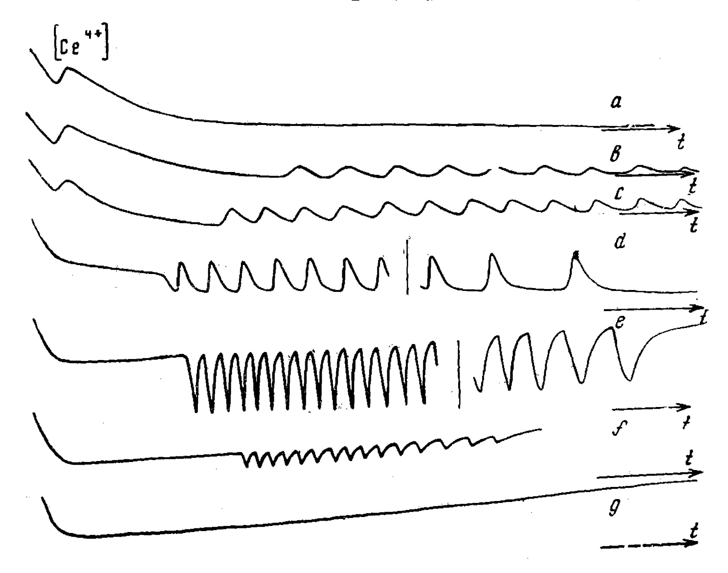


Рис. 3. Типы кинетических режимов, наблюдающиеся на прямой *AG* в области существования колебаний (плоскость $[Ce]^0 = 0{,}0002$ *M* на рис. 1, *а*)

Графикам, обозначенным на данном рисунке строчными латинскими буквами (*a*, *b*, *c* и т. д.) соответствуют точки в пространстве исходных концентраций, обозначенные заглавными буквами (*A*, *B*, *C* и т. д.) на рис. 1, *a* Данный рисунок выполнен без соблюдения масштаба; соответствующие количественные характеристики колебательного режима изображены на рис. 6—12

Различные скорости выхода на предельный цикл можно получить, плавно изменяя параметр α.

Вышеуказанные закономерности имеют следующие исключения.

1. При низких концентрациях бромата и малоновой кислоты (точки *B*, *C*, см. рис. 1, *a*) независимо от величины параметра α колебания в системе начинаются сразу (рис. 3, *b* и *c*). При этом в некоторых случаях наблюдается характерное «пробное» колебание (см. рис. 3, *b* и *c*).

2. При больших концентрациях бромата и малоновой кислоты (прямая *SW*, рис. 1, *a*) обычно устойчивые колебания начинаются после раскачки (рис. 5, *t'*, *u*, *v*).

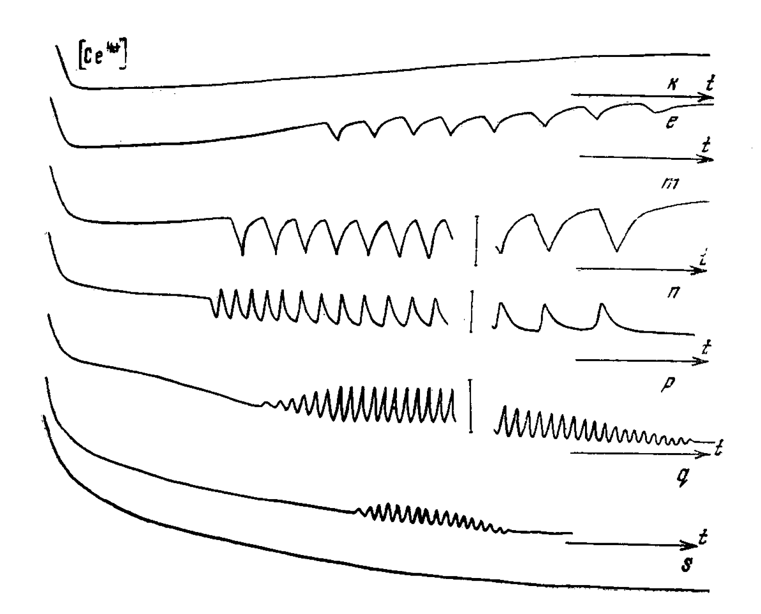


Рис. 4. Типы кинетических режимов, наблюдающиеся на прямой KS области существования колебаний (плоскость $[Ce]^0 = 0,0002$ M на (рис. 1, *а*). См. подпись к рис. 3

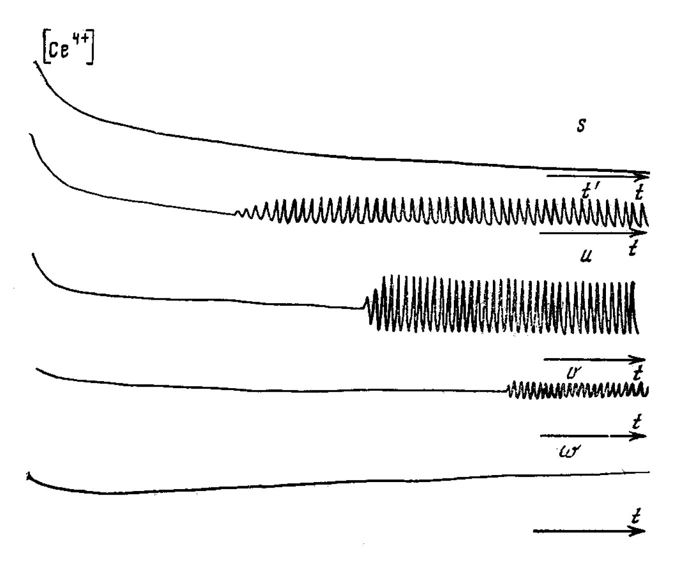


Рис. 5. Типы кинетических режимов, наблюдающиеся на прямой SW области существования колебаний (плоскость $[Ce]^0 = 0,0002$ M (на рис. 1, *а*), См. подпись к рис. 3

Как уже отмечалось, на характер колебаний может влиять интенсивность перемешивания. Было показано, что при малых значениях параметра α на колебательный режим почти не влияет интенсивность дополнительного перемешивания, тогда как при больших значениях параметра α колебательная кинетика резко изменяется при уменьшении интенсивности перемешивания. С прекращением размешивания колебания через некоторое время затухают.

Форма колебаний. Форма колебаний определяется начальной концентрацией реагентов, в основном бромата и малоновой кислоты.

При малых значениях параметра α наблюдаются «квазисинусоидальные» колебания (см. рис. 4, p и q, точки P и Q). Время нарастания [Ce^{4+}] меньше времени спада (в $\sim$ 2 раза).

При высоких значениях α имеют место релаксационные колебания (см. рис. 4, m, точка M). Время нарастания [Ce^{4+}] больше времени спада (в $\sim$ 2—3 раза).

Промежуточные значения α характеризуются формой колебаний, представленной на рис. 4, n, точка N. Время нарастания [Ce^{4+}] существенно меньше времени спада (в $\sim$ 4—10 раз).

В случае очень высоких или очень низких концентраций бромата и малоновой кислоты (см. точка U, рис. 5, u; точка B, рис. 3, b) форма колебаний практически не зависит от параметра α. На рис. 3, 4 и 5 представлены только наиболее типичные формы колебаний.

Количественное исследование зависимости характеристик колебаний от значений начальной концентрации реагентов

Нами изучены зависимости основных колебательных характеристик — периода, амплитуды и индукционного периода — от значений начальных концентраций исходных реагентов.

Как видно из приведенных ниже рисунков, воспроизводимость результатов при повторных опытах на границе области существования значительно хуже, чем внутри нее. Поэтому опыты в каждой точке области существования повторялись вблизи границ 2—3 раза, а вдали от нее 1—2 раза. Для построения зависимостей были взяты средние значения полученных данных.

Ввиду того, что колебательный режим изменяется во времени, амплитуда и период колебаний измерялись нами по первым периодам. В случае колебаний с раскачкой амплитуда колебаний измерялась в устойчивом режиме.

Индукционный период. Общие пределы изменения индукционного периода по всей области существования составляют от десяти до нескольких тысяч секунд, т. е. около 2,5 порядка.

Анализ полученных нами данных показывает, что индукционный период уменьшается с увеличением концентраций реагентов при движении вдоль центральной оси фигуры, являющейся трехмерной областью существования.

На рис. 6—7 показаны семейства кривых, отображающих зависимости индукционного периода от начальных концентраций реагентов.

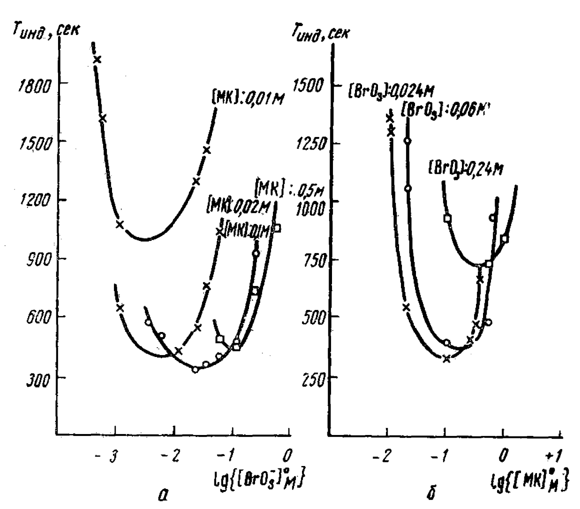


Рис. 6. Зависимость индукционного периода от начальных концентраций малоновой кислоты и бромата (плоскость $[Ce]^0 = 0{,}0002$ *М*)

а — зависимость от начальных концентраций бромата; *б* — зависимость от начальных концентраций малоновой кислоты

$T_{инд}$ — период индукции

Найденные зависимости в полулогарифмическом масштабе близки к параболическим.

В точках вблизи границы области существования относительная ошибка воспроизводимости значений индукционного периода составляет 10—15%, а в центре области — 2—5%.

Период колебаний. Общие пределы изменения периода колебаний по всей области существования от 0,3 *сек* до 1000 *сек*, т. е. около 3,5 порядка.

Из анализа полученных нами данных, следует, что период колебаний падает с увеличением значений концентраций реагентов при движении вдоль центральной оси фигуры, являющейся трехмерной областью существования.

Период колебаний обратно пропорционален значениям концентрации бромата и малоновой кислоты (см. семейства кривых на рис. 8—9).

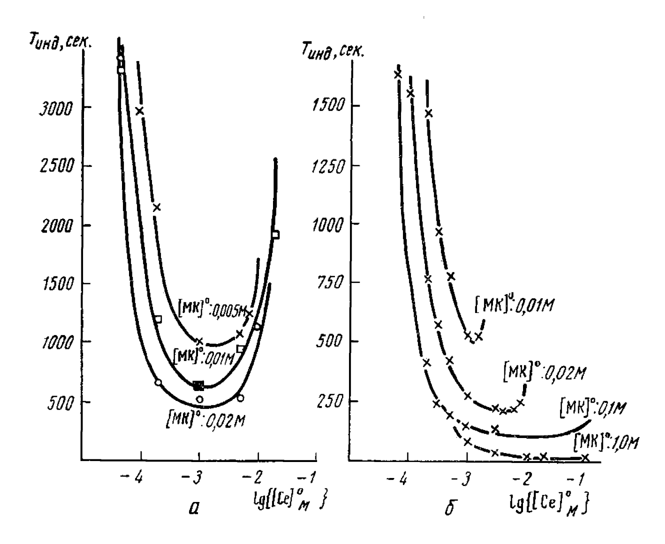


Рис. 7. Зависимость индукционного периода от начальных концентраций церия (плоскости, соответствующие $[BrO_3^-]^0 = \mathrm{const}$).

а — в плоскости $[BrO_3^-]^0 = 0{,}012$ *М*; *б* — в плоскости $[BrO_3^-]^0 = 0{,}036$ *М*

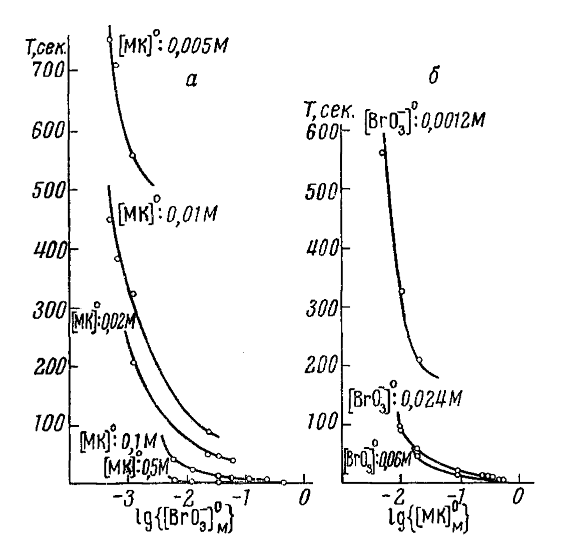


Рис. 8. Зависимость периода колебаний от начальных концентраций бромата и малоновой кислоты (плоскость $[Ce]^0 = 0{,}0002$ *М*)

а — зависимость от начальных концентраций бромата; *б* — зависимость от начальных концентраций малоновой кислоты. *T* — период колебаний

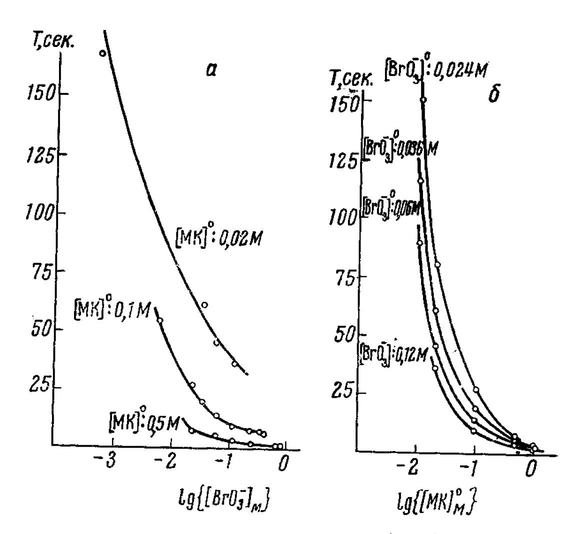


Рис. 9. Зависимость периода колебаний от начальных концентраций бромата и малоновой кислоты (плоскость $[Ce]^0 = 0{,}001$ *М*)

а — зависимость от начальных концентраций бромата; *б* — зависимость от начальных концентраций малоновой кислоты

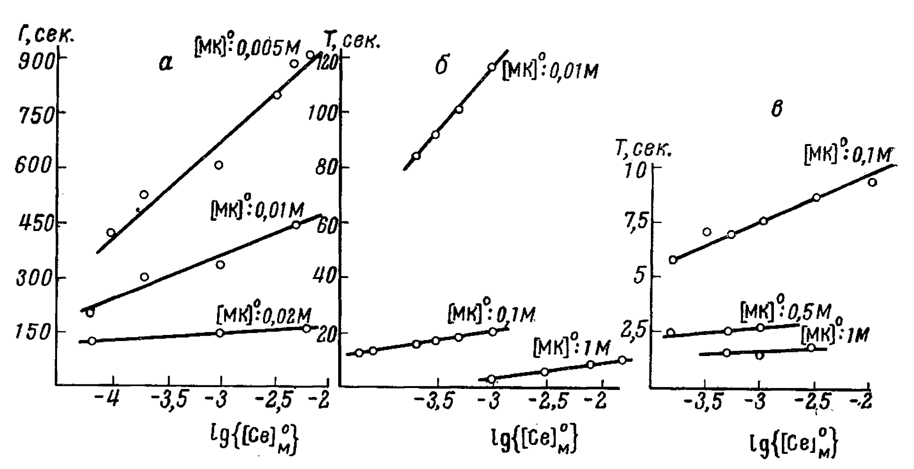


Рис. 10. Зависимость периода колебаний от начальных концентраций церия (плоскости $[BrO_3^-]^0 = \mathrm{const}$)

а — в плоскости $[BrO_3^-]^0 = 0{,}0012$ *М*; *б* — в плоскости $[BrO_3^-]^0 = 0{,}036$ *М*; *в* — в плоскости $[BrO_3^-]^0 = 0{,}24$ *М*

При увеличении начальной концентрации церия период колебаний возрастает (рис. 10). *Для внутренних точек, достаточно удаленных от границ области существования, приведенные зависимости линейны в полулогарифмическом масштабе*, причем коэффициент наклона возрастает при уменьшении начальной концентрации малоновой кислоты.

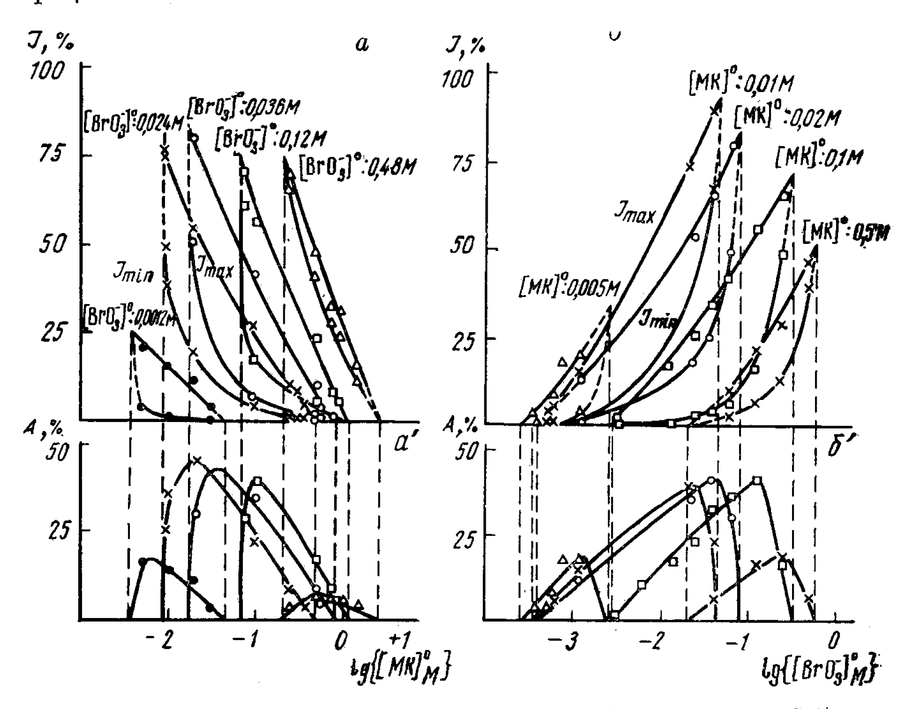


Рис. 11. Зависимость минимальной и максимальной концентрации Ce^{4+} при колебаниях и амплитуды колебаний от начальных концентраций малоновой кислоты и бромата (плоскость $[Ce]^0 = 0{,}0002M$)

а — зависимость минимальной и максимальной концентрации от начальной концентрации малоновой кислоты; *а'* — зависимость амплитуды колебаний от начальной концентрации малоновой кислоты; *б* — зависимость минимальной и максимальной концентрации от начальной концентрации бромата; *б'* — зависимость амплитуды колебаний от начальной концентрации бромата.

Значения минимальной и максимальной концентрации Ce^{4+}, а также амплитуды колебаний выражены в процентах к полной концентрации церия в системе. I_{max} — максимальная концентрация Ce^{4+}, I_{min} — минимальная концентрация Ce^{4+}, *A* — амплитуда колебаний

Относительная ошибка воспроизводимости значений периода колебаний в центре области составляет 1—5%, в граничных точках — 7—15%.

Средняя концентрация четырехвалентного церия. Амплитуда колебаний. В ходе колебаний концентрация четырехвалентного

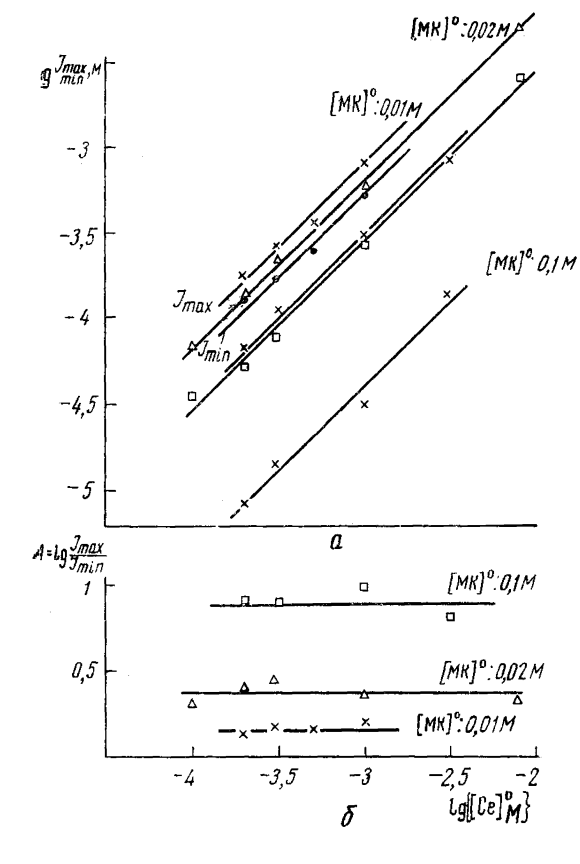


Рис. 12. Зависимость максимальной и минимальной концентрации Ce^{4+} при колебаниях и амплитуды колебаний от начальных концентраций церия (плоскость $[BrO_3^-]^0 = 0{,}036M$)

а — зависимость минимальной и максимальной концентрации от начальной концентрации церия; *б* — зависимость амплитуды колебаний от начальной концентрации церия. См. подпись к рис. 11

церия никогда не падает до нуля. При этом общие пределы изменения средней концентрации Ce^{4+}, измеряемой как среднеарифметическое между максимальным и минимальным значением концентрации Ce^{4+}, составляют от нескольких десятых долей процента до величин более 90% от суммарного[1] количества церия в системе.

Средняя концентрация Ce^{4+} возрастает при увеличении начальной концентрации бромата или уменьшении начальной концентрации малоновой кислоты.

В ходе колебаний, представленных на рис. 3, *f*, почти весь церий находится в четырехвалентном состоянии, а на рис. 3, *b* — в трехвалентном состоянии.

За амплитуду колебаний принимается разность между максимальным и минимальным значениями концентрации Ce^{4+} при колебаниях. В зависимости от исследуемой точки пространства величина амплитуды изменяется от 1% и менее до приблизительно 60% от общего количества церия в системе.

На рис. 11 представлены семейства кривых, отображающих зависимости максимальных и минимальных значений концентрации Ce^{4+}, а также амплитуды колебаний от изменения начальных значений концентрации малоновой кислоты и бромата. При уве-

[1] Церий в данной системе присутствует в трех- и четырехвалентном состоянии.

личении начальной концентрации малоновой кислоты как минимальное, так и максимальное значения [Ce^{4+}] падают, и, наоборот, и то и другое значения возрастают при увеличении начальной концентрации бромата. Максимальное значение концентрации Ce^{4+} при этом изменяется более равномерно, нежели минимальное. Показанные зависимости для бромата и малоновой кислоты являются «зеркальными отражениями».

Амплитуда колебаний в центре области существования достаточно велика, а в точках, близких к граничным, она стремится к нулю.

Минимальная и максимальная концентрации Ce^{4+} *при колебаниях линейно возрастают при увеличении начальной концентрации церия в системе в точках, достаточно удаленных от границ области существования.* На рис. 12, *а* приведены семейства соответствующих прямых.

Отношение амплитуды колебаний [Ce^{4+}] к суммарной концентрации церия в системе не зависит от последней (см. рис. 12, *б*).

Относительная ошибка воспроизводимости максимальной и минимальной концентраций Ce^{4+} при повторных экспериментах изменяется соответственно от 1 до 15%. Она высока вблизи границ с большим значением параметра α и низка у границ с малым значением этого параметра.

Эволюция колебательного режима

Изменение колебательной кинетики в ходе колебаний. Все описываемые здесь эксперименты проводились в закрытой системе. Поэтому в ходе реакции необратимо расходуются малоновая кислота и бромат. Отсюда — колебательный режим не является строго стационарным и в различных точках области существования отличается в большей или меньшей степени от стационарного.

Возможны четыре основных типа эволюции колебательного режима в данной системе, зависящие от избранной точки области существования.

Первый случай соответствует низким значениям параметра α (рис. 13). Минимальная и максимальная концентрации Ce^{4+} при колебаниях падают во времени по экспоненте. Средняя концентрация Ce^{4+}, а также амплитуда колебаний в начале колебательного процесса уменьшаются значительно быстрее, чем в конце, при этом максимальная концентрация Ce^{4+} падает быстрей, чем минимальная. Период колебаний не изменяется в ходе реакций.

Рис. 14 иллюстрирует второй случай, который относится к точкам пространства с большим значением параметра α, расположенным довольно близко от границы. В этом случае средняя концентрация Ce^{4+} в начале колебательного процесса увеличивается гораздо медленней, чем в конце, тогда как амплитуда колебаний уменьшается все более быстро с ходом реакции. Минималь-

ная концентрация Ce^{4+} возрастает быстрей, чем максимальная. Период колебаний увеличивается во времени.

Рис. 15, *б* — третий случай эволюции колебательного режима: ему соответствуют релаксационные по форме колебания (значение α велико) и точки, расположенные достаточно далеко от границы. В ходе колебаний максимальная и минимальная концентрации Ce^{4+} увеличиваются в начале колебательного процесса медленней,

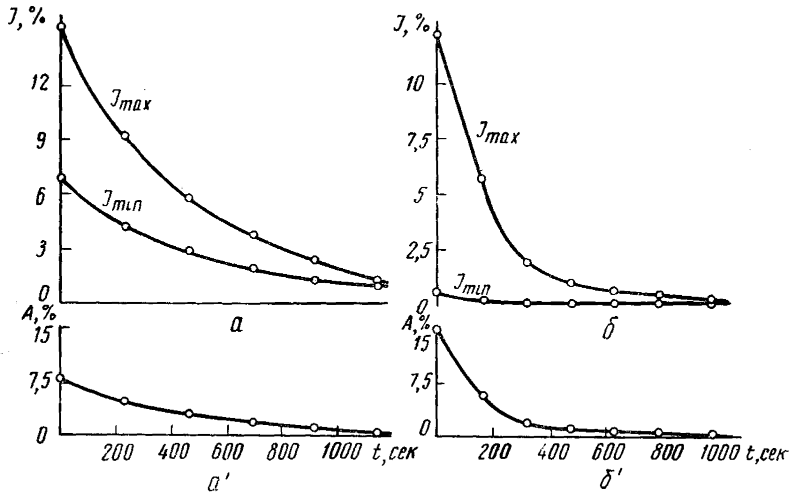


Рис. 13. Эволюция колебательного режима, наблюдающаяся в точках с малыми значениями параметра α

Эволюция в точке с малой начальной концентрацией церия: *а* — изменение во времени минимальной и максимальной концентрации Ce^{4+} при колебаниях; *а'* — изменение амплитуды колебаний во времени ($[Ce]^0 = 0{,}0003 M$; $[MK]^0 = 1{,}0\ M$; $[BrO_3^-]^0 = 0{,}24 M$. Период колебаний постоянен и равен 2 сек.)

Эволюция в точке с большой начальной концентрацией церия: *б* — изменение минимальной и максимальной концентрации Ce^{4+} во времени; *б'*—изменение амплитуды колебаний во времени ($[Ce]^0 = 0{,}003\ M$; $[MK]^0 = 0{,}5\ M$; $[BrO_3^-]^0 = 0{,}024 M$. Период колебаний постоянен и равен 12 сек.)

См. подпись к рис. 11.

чем в конце. Амплитуда колебаний приблизительно остается постоянной, в то время как период возрастает с ускорением.

Рис. 15, *а* — пример четвертого случая эволюции, который относится к точкам пространства, имеющим промежуточную величину параметра α. В этом случае средняя концентрация Ce^{4+} уменьшается в начале колебательного процесса быстрей, чем в конце его. Амплитуда колебаний уменьшается, но достаточно медленно. Период колебаний возрастает с ускорением.

В данной системе существуют и другие пути эволюции колебательного режима. При больших значениях концентрации реагентов количественные характеристики колебаний изменяются во

времени уже по более сложным законам. Один из таких режимов [1] показан на рис. 16, из которого видно, что если минимальная концентрация Ce^{4+} убывает экспоненциально, то уменьшение максимальной концентрации Ce^{4+} описывается довольно сложной кривой. Амплитуда колебаний в начале и в конце колебательной кинетики близка к нулю, период колебаний возрастает во времени до некоторой величины и далее начинает уменьшаться.

С увеличением начальной концентрации церия в системе усиливается расход малоновой кислоты и бромата, соответственно изменение колебательного режима во времени идет более интенсивно. Средняя концентрация Ce^{4+} изменяется значительно быстрее (рис. 13, *а* и *б*), изменения амплитуды и периода колебаний также более быстры.

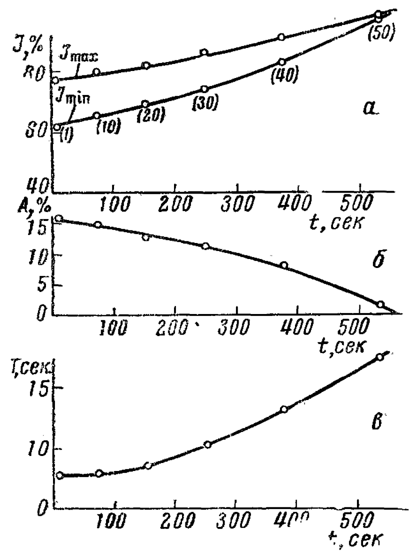


Рис. 14. Эволюция колебательного режима, наблюдающаяся в точке, расположенной недалеко от границы области существования с максимальным значением параметра α

а — изменения во времени минимальной и максимальной концентрации Ce^{4+} при колебаниях; *б* — изменения амплитуды колебаний во времени; *в* — изменения периода колебаний во времени. Начальные концентрации реагентов: $[Ce]^0 = 0{,}003$ *М*; $[МК]^0 = 0{,}1$ *М*; $[BrO_3^-]^0 = 0{,}24$ *М*; цифры в скобках—порядковый номер суммарного числа периодов колебаний, соответствующий данному моменту времени. См. подпись к рис. 11

В точках с большими начальными значениями концентрации исходных реагентов можно заметить модуляцию амплитуды колебаний (рис. 17, *а*). В некоторой зоне начальных величин концентрации в системе после нескольких десятков периодов колебаний устанавливается двухчастотный режим (см. рис. 17, *б*). Двухчастотные колебания в ходе реакции переходят к одночастотным.

Прекращение колебаний. По истечении определенного числа периодов колебания прекращаются. Полное число наблюдаемых при этом периодов колебаний зависит как от величины начальных значений концентрации реагентов, так и от величины параметра $\alpha = [BrO_3^-]^0/[МК]^0$.

Общее увеличение начальных значений концентраций бромата и малоновой кислоты ведет к увеличению числа периодов колеба-

[1] Колебания по форме относятся к «квазисинусоидальным».

ний, тогда как с увеличением начальной концентрации церия число периодов сокращается.

В точках, достаточно удаленных от границ, в случае $[Ce^{4+}]^0 = 0{,}0002\ M$ среднее число периодов при больших значениях α — порядка ста, тогда как при малых значениях α оно составляло ~ 500. Интересно отметить, что при промежуточных значениях α

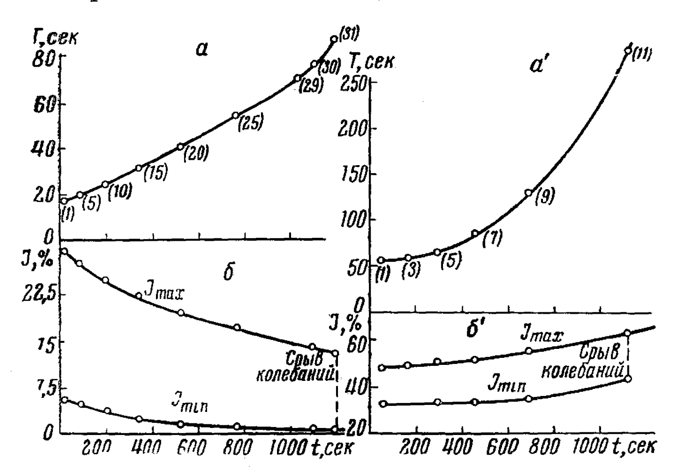


Рис. 15. Эволюция колебательного режима, наблюдающаяся в точке, с высоким и промежуточным значениями α

Эволюция в точке с высоким значением α: *а* — изменение периода колебаний во времени; *б* — изменение во времени минимальной и максимальной концентрации Ce^{4+} при колебаниях. Начальные концентрации реагентов: $[Ce]^0 = 0{,}003\ M$; $[МК]^0 = 0{,}1\ M$; $[BrO_3^-]^0 = 0{,}036\ M$.

Эволюция в точке с промежуточным значением α: *а'* — изменение периода колебаний во времени; *б'* — изменение минимальной и максимальной концентрации Ce^{4+} во времени. Начальные концентрации реагентов: $[Ce]^0 = 0{,}004 M$; $[МК]^0 = 0{,}02 M$; $[BrO_3^-]^0 = 0{,}036 M$.

Значения минимальной и максимальной концентрации Ce^{4+}, а также амплитуды колебаний выражены в процентах к полной концентрации церия в системе. Цифры в скобках — порядковый номер суммарного числа периодов колебаний, соответствующий данному моменту времени

число периодов резко снижалось до нескольких десятков. В некоторых точках наблюдалось при этом 8—10 периодов колебаний.

Существуют в основном два типа прекращения колебаний: 1) постепенное затухание и 2) резкие срывы.

В первом случае амплитуда колебаний постепенно уменьшается до нуля, тогда как период или постоянен или незначительно изменяется (см. рис. 13 и 14). При резком срыве колебаний амплитуда изменяется относительно медленно, тогда как период уве-

личивается с ускорением (см. рис. 15, *а* и *б*). Мы прекращали наблюдения, когда период превышал определенную величину (5—15 мин.). В случае больших значений α концентрация Ce^{4+} после прекращения колебаний устанавливается на максимальном значении (см. рис. 15, *б*), в случае средних величин α — на минимальном значении (см. рис. 15, *а*).

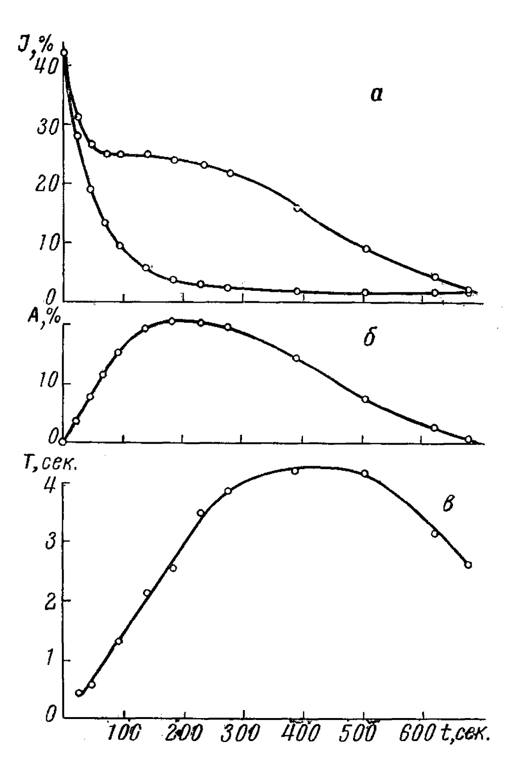
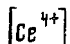


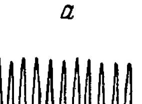
Рис. 16. Эволюция колебательного режима с более сложным поведением основных характеристик колебаний

а — изменение во времени минимальной и максимальной концентрации Ce^{4+} при колебаниях; *б* — изменение амплитуды колебаний во времени; *в* — изменение периода колебаний во времени. Начальные концентрации реагентов: $[Ce]^0 = 0{,}001M$; $[MK]^0 = 1{,}5M$; $[BrO_3^-]^0 = 0{,}6M$. См. подпись к рис. 11

Граничные режимы. При подходе к границам области существования колебаний резко сокращается полное число периодов, наблюдаемых нами в процессе эволюции колебаний. В точках, расположенных неподалеку от границы, их число не превышает десятка. Колебательный режим при этом сильно нестационарен: амплитуда колебаний мала и еще более уменьшается во времени; период колебаний либо остается приблизительно постоянным (значение α мало), либо увеличивается (значение α велико).

В точках вне области существования, характеризующихся малым значением α, почти весь церий находится в трехвалентном состоянии (см. рис. 4, *з*, точка *S*), а в точках с большим значением этого параметра почти весь церий находится в четырехвалентном состоянии (см. рис. 4, *к*, точка *K*).







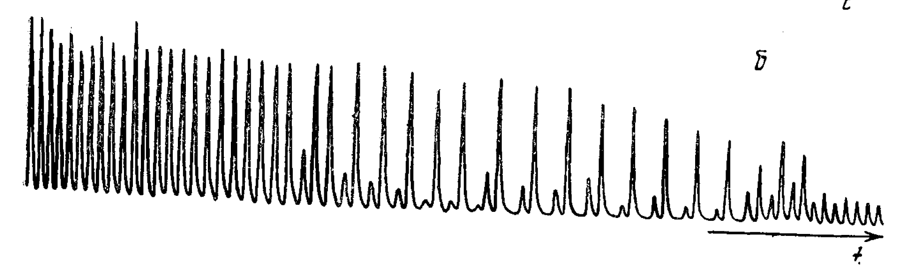


Рис. 17. Появление модулированных по амплитуде колебаний *а* в точках с большими начальными концентрациями реагентов

Начальные концентрации реагентов: $[Ce]^0 = 0{,}001M$; $[MK]^0 = 1{,}0M$; $[BrO_3^-]^0 = 0{,}93M$

Переход к двухчастотному режиму *б* в процессе эволюции в некоторых точках области существования колебаний

Начальные концентрации реагентов: $[Ce]^0 = 0{,}003M$; $[MK]^0 = 1{,}0M$; $[BrO_3^-]^0 = 0{,}24M$

Около границ с большими значениями концентрации исходных реагентов (в плоскостях $[Ce]^0 \simeq 0{,}1\ M$ или $[MK]^0 \simeq 3\ M$) система становится явно не гомогенной: из раствора интенсивно выделяется газ (CO_2), раствор мутнеет, на дно кюветы выпадает белый осадок. Колебания в таких условиях, если они и наблюдаются, нерегулярны [1].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Жаботинский А. М.* Докл. АН СССР, 1964, 157, 392.
2. *Жаботинский А. М.* Настоящий сборник, стр. 252.
3. Сб. «Адсорбционная спектроскопия». ИЛ, 1953.
4. *Ayres G. H.* Analyt. Chem., 1949, 21, 652.
5. *Buck R. P. et al.* Analyt. Chem., 1954, 26, 1240.
6. *Greenhaus H. L. et al.* Analyt. Chem., 1957, 29, 1531.
7. *Medallia A. J., Byrne B. J.* Analyt. Chem., 1951, 23, 454.
8. *Ramart-Lucas.* Bull. Soc. chim. France, 1932, 51, 327.

[1] В этих случаях возрастает субъективность оценки границы области существования колебаний.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТИ ПОВЕДЕНИЯ КОЛЕБАТЕЛЬНОЙ ХИМИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ ОТ КОНЦЕНТРАЦИЙ ИСХОДНЫХ РЕАГЕНТОВ

II. РЕАКЦИЯ ОКИСЛЕНИЯ БРОММАЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ

В. А. ВАВИЛИН, А. М. ЖАБОТИНСКИЙ, В. И. КРУПЯНКО

Институт биологической физики АН СССР, Пущино-на-Оке
Институт биохимии и физиологии микроорганизмов АН СССР Пущино-на-Оке

В группе колебательных химических реакций, описанных ранее [2], реакция окисления броммалоновой кислоты является простейшей из известных в настоящее время.

Броммалоновая кислота (БМК) была получена по модифицированному методу Конрада и Рейнбаха [4]. Реакция бромирования проводилась при 0° С, сильном перемешивании и постепенном добавлении брома в систему. Температура плавления полученной броммалоновой кислоты была 108—111° С.

Методика нашего исследования изложена в работе [1].

Определение области существования колебаний

В пространстве начальных концентраций реагентов (церия, БМК и бромата) была найдена область существования колебаний. Считалось, что колебаний в системе нет, если они не начинались по прошествии 1000 сек.

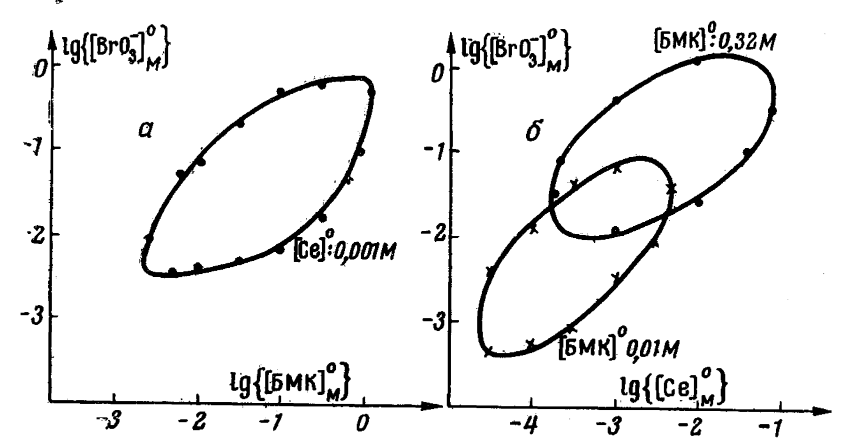


Рис. 1. Области существования колебаний в плоскостях начальных концентраций церия, броммалоновой кислоты и бромата

а — в плоскости $[Ce]^0 = 0{,}001 M$; *б* — в плоскостях $[БМК]^0 = const$ ($[БМК]^0 = 0{,}01 M$, $[БМК]^0 = 0{,}32\ M$). БМК — броммалоновая кислота

На рис. 1, *а* и *б* представлены области существования колебаний для трех плоскостей: 1) $[Ce^{4+}]^0 = 0{,}001\ M$; 2) $[БМК]^0 = 0{,}01 M$;

3) [БМК]^0 = 0,32 M ([Ce^{4+}]^0, [БМК]^0— начальные концентрации реагентов).

Сечение при [Ce^{4+}]^0 = const имеет листовидную форму, тогда как форма сечений при [БМК]^0 = const — эллиптическая.

Диапазон начальных концентраций реагентов, при которых существует колебательный режим, имеет около трех порядков по бромату и БМК и четырех порядков по церию. Максимальная ошибка нахождения граничных точек при использовании логарифмического масштаба равнялась $\pm$ 0,15 lg $\{[c_x]_M\}$.

Качественное поведение химической системы в различных точках области существования колебаний

Типы колебательных режимов в данной химической системе в основном зависят от величины начальных концентраций бромата и броммалоновой кислоты. Во многих случаях удобно использовать параметр α = [BrO_3^-]^0/[БМК]^0. Изменение концентрации Се менее существенно.

Выход системы на колебательный режим. Система выходит на колебательный режим через некоторое время T^* после смешения реагентов, при этом концентрация Ce^{4+} падает тем быстрее, чем меньше величина параметра α. Обычно по истечении времени T^* устойчивые колебания в системе начинаются без предварительной «раскачки» (рис. 2). Установившемуся колебательному режиму соответствует определенная пропорция концентраций Ce^{3+} и Ce^{4+}. Если исходным реагентом является не Ce^{4+}, а смесь Ce^{4+} и Ce^{3+} в отношении, соответствующем установившемуся колебательному режиму, то в системе колебания начинаются сразу.

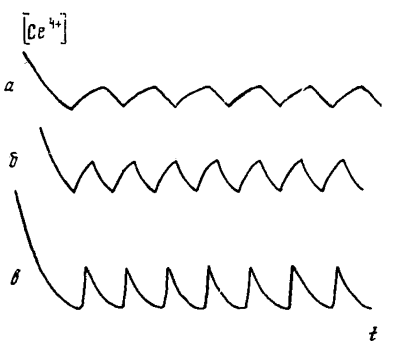


Рис. 2. Типы кинетических кривых, наблюдающиеся в различных точках области существования

Форма колебаний. Форма колебаний определяется в основном, начальными концентрациями бромата и броммалоновой кислоты. Высоким значениям α ($\alpha \gtrsim 3$) соответствует форма колебаний, представленная на рис. 2, *а*, малым значениям α ($\alpha \lesssim 0,3$) — форма колебаний, представленная на рис. 2, *в*.

В случае $\alpha \leqslant 0,3$ время нарастания (T') концентрации Ce^{4+} при колебаниях существенно меньше времени спада T'' (в ~ 4—8 раз), тогда как при $\alpha \gtrsim 3$, наоборот, время нарастания [Ce^{4+}] в 2—3 раза больше времени спада.

Промежуточным значениям α соответствует форма колебаний, представленная на рис. 2, *б*.

Влияние перемешивания на колебательную кинетику. Интенсивность перемешивания рабочего раствора влияет на характер колебаний. При больших значениях α после прекращения размешивания колебания, как правило, затухают [1]. Затухание колебаний $[Ce^{4+}]$ с увеличением α происходит более резко.

При малых значениях α колебания идут и в отсутствие перемешивания. Включение размешивания при этом значительно удлиняет время спада (T'') концентрации Ce^{4+} и укорачивает время нарастания.

В точках с еще меньшим значением α в случае небольших концентраций реагентов колебания идут только в отсутствие размешивания.

Количественное исследование зависимости характеристик колебаний от значений начальных концентраций реагентов

Амплитуда, период и другие характеристики колебательного режима измерялись нами по первым периодам ввиду того, что режим нестационарен (измерения проводились в закрытой системе).

Воспроизводимость результатов измерения характеристик колебаний при повторных опытах зависит как от самой измеряемой характеристики, так и от положения исследуемой точки области существования. Максимальный разброс не превышал 20%.

Время выхода системы на колебательный режим и период колебаний. Общие пределы изменения времени выхода системы на колебательный режим, а также периода колебаний по всей области существования составляют от нескольких секунд до нескольких сотен секунд, т. е. более двух порядков.

Время выхода и период колебаний обратно пропорциональны логарифмам концентраций бромата и броммалоновой кислоты (рис. 3) и линейно зависят от логарифма концентраций церия в системе (рис. 4).

Как уже отмечалось, период колебаний можно разделить на два характерных времени — нарастание концентрации $Ce^{4+}(T')$ и спад концентрации Ce^{4+} (T''). При увеличении концентрации бромата незначительно уменьшается время T' (в 1,5—2 раза) и существенно падает время T'' (в 5—10 раз). В то же время при увеличении концентрации броммалоновой кислоты незначительно уменьшается время T'' (в 1,5—2 раза) и существенно падает время T' (в 4—10 раз).

Минимальная и максимальная концентрации Ce^{4+} *и амплитуда колебаний.* С увеличением концентрации броммалоновой кислоты

---

[1] Существенно то, что колебания прекращаются в макрообъеме, тогда как в микрообъемах они продолжаются [3].

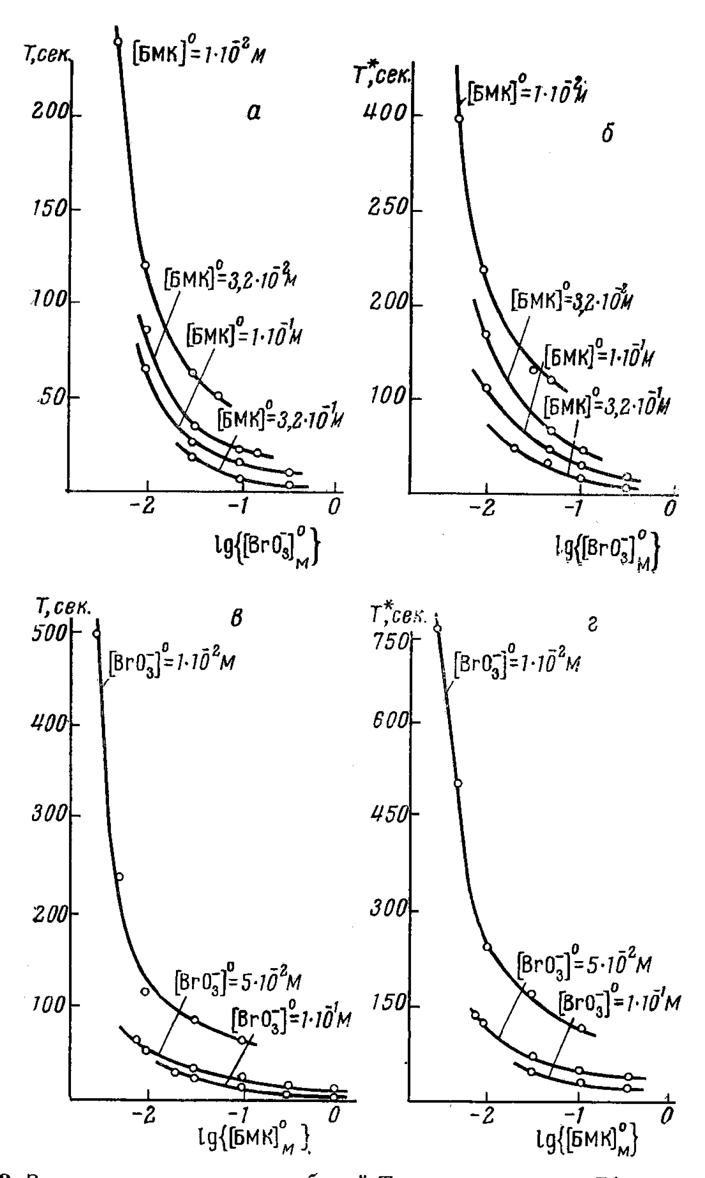


Рис. 3. Зависимость периода колебаний T и времени выхода T^* от начальных концентраций броммалоновой кислоты и бромата в плоскости $[Ce]^0 = 0{,}001\ M$

а — зависимость периода колебаний от начальных концентраций бромата; *б* — зависимость времени выхода от начальных концентраций бромата; *в* — зависимость периода колебаний от начальных концентраций броммалоновой кислоты; *г* — зависимость времени выхода от начальных концентраций броммалоновой кислоты. Цифрами на рисунке обозначены начальные концентрации бромата для соответствующих прямых

T — период колебаний; T^* — время выхода. Каждой кривой соответствует определенная начальная концентрация бромата или броммалоновой кислоты

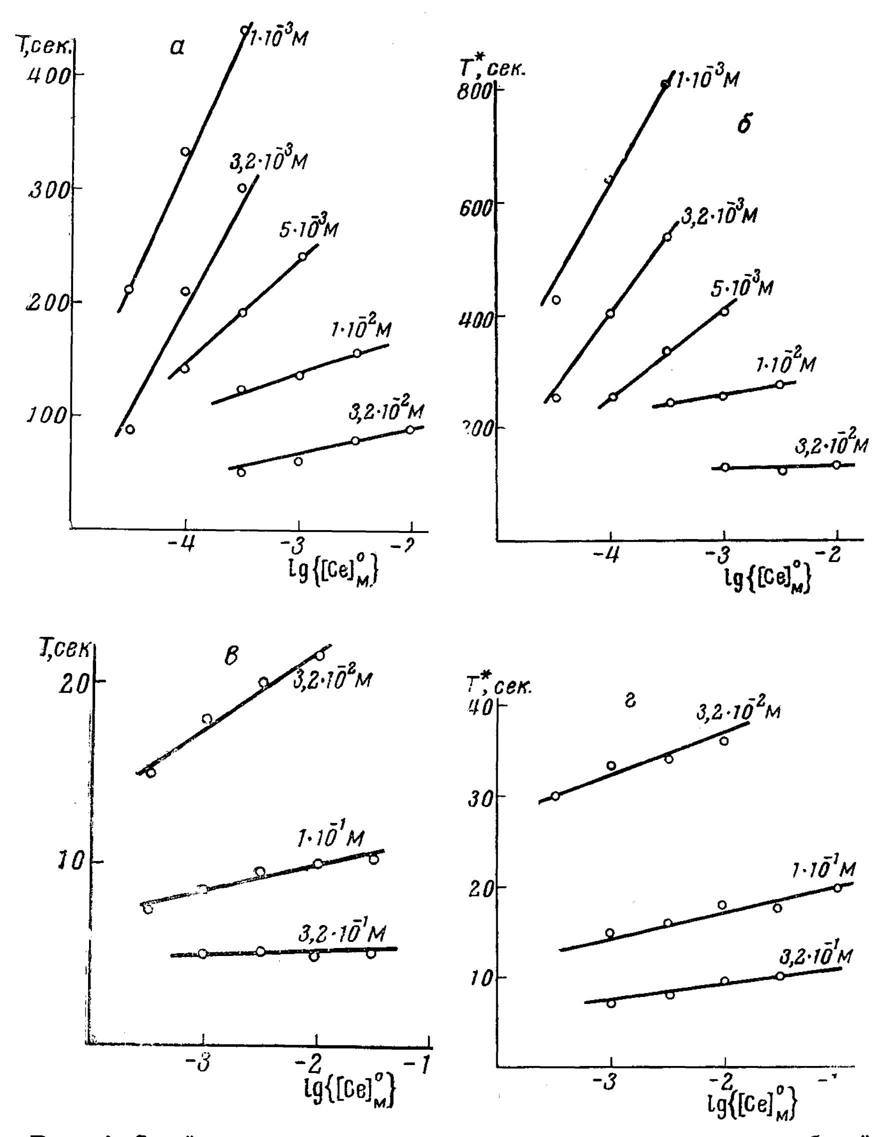


Рис. 4. Семейства прямых, выражающих зависимости периода колебаний и времени выхода от начальных концентраций церия в плоскостях $[БМК]^0 = \text{const}$

а — зависимость периода колебаний в плоскости $[БМК]^0 = 0{,}01M$; *б* — зависимость времени выхода в плоскости $[БМК]^0 = 0{,}01\ M$; *в* — зависимость периода колебаний в плоскости $[БМК]^0 = 0{,}32M$; *г* — зависимость времени выхода в плоскости $[БМК]^0 = 0{,}32M$. Цифрами на рисунке обозначены начальные концентрации бромата для соответствующих прямых

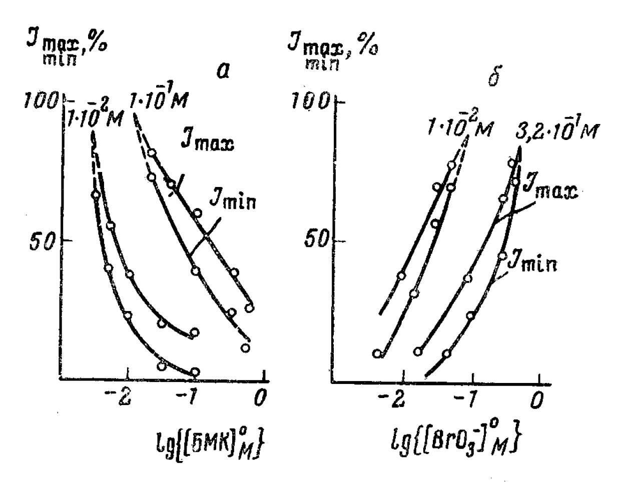


Рис. 5. Зависимость максимальной и минимальной концентрации Ce^{4+} при колебаниях от начальных концентраций броммалоновой кислоты *а* и бромата *б* в плоскости $[Ce]^0 = 0{,}001M$

Значения максимальной I_{max} и минимальной I_{min} концентрации Ce^{4+} выражены в % к полной концентрации церия в системе, равной 0,001*M*. Цифрами на рисунке обозначены начальные концентрации бромата или броммалоновой кислоты для соответствующих кривых

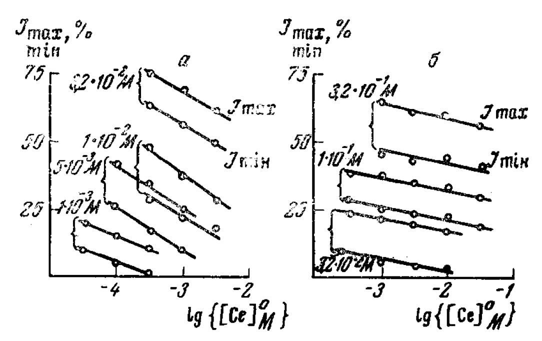


Рис. 6. Зависимость минимальной и максимальной концентрации Ce^{4+} при колебаниях от начальной концентрации церия в плоскостях, соответствующих $[БМК]^0 = const$

а — БМК = 0,01*M*; *б* — БМК = 0,32 *M*

Значения максимальной I_{max} и минимальной I_{min} концентрации Ce^{4+} выражены в % к начальной концентрации церия. Цифрами на рисунке обозначены начальные концентрации бромата для соответствующих прямых

как минимальное, так и максимальное значение концентрации Ce^{4+} падает, тогда как при увеличении концентрации бромата значения этих характеристик возрастают (рис. 5).

При сопоставлении данных, приведенных на рис. 3, *а* и *б*, можно видеть, что амплитуда колебаний стремится к нулю в тех точках, близких к границе области существования, где значение α велико.

Минимальная и максимальная концентрации Ce^{4+} линейно возрастают при увеличении начальной концентрации церия в системе (рис. 6).

Эволюция колебательного режима

Ввиду необратимого расходования бромата и броммалоновой кислоты колебательный режим постепенно изменяется и через некоторое время система возвращается к монотонной кинетике.

В точках с большим значением α постоянная составляющая концентрации Ce^{4+} увеличивается, амплитуда колебаний стремится к нулю, период колебаний обычно уменьшается в 1,5—2 раза.

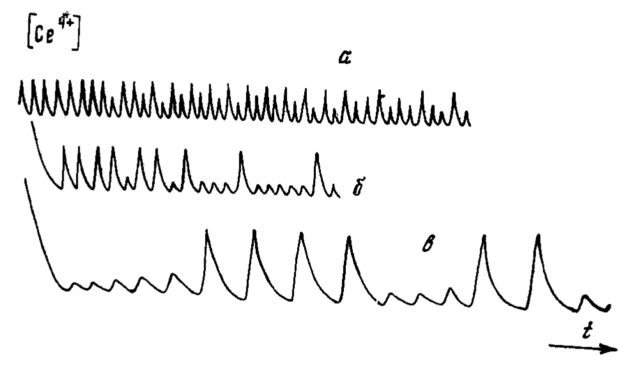


Рис. 7. Переход к двухчастотному режиму

В случае небольших концентраций броммалоновой кислоты и бромата амплитуда колебаний изменяется незначительно, в то время как период быстро возрастает. При этом, когда значение α мало, средняя концентрация Ce^{4+} незначительно уменьшается; когда же α имеет промежуточные значения, средняя концентрация Ce^{4+} незначительно увеличивается.

В точках с большими концентрациями бромата и броммалоновой кислоты и небольшими значениями α наблюдаются двухчастотные колебания, которые обычно появляются в результате эволюции одночастотного режима (рис. 7, *а*), а в некоторых случаях возникают сразу же после выхода системы на колебательный режим (рис. 7, *б* и *в*). Для выяснения зависимостей характе-

ристик колебаний от начальных концентраций реагентов в точках с двухчастотным режимом брались значения, соответствующие большему периоду и большей амплитуде. Двухчастотные колебания в ходе реакции переходят в одночастотные.

С увеличением начальной концентрации церия эволюция в системе идет более интенсивно.

Чем ближе к границе области существования, тем меньше суммарное число наблюдаемых периодов колебаний. Если в центре области существования общее число периодов колебаний достигает нескольких сотен, то на границе области — 2—3 десятков и менее.

Полученные данные использованы для проверки детализированной кинетической схемы реакции. Результаты сопоставления будут опубликованы позднее.

Выводы

Исследовалось поведение колебательной химической реакции окисления малоновой или броммалоновой кислот броматом в присутствии ионов церия. Определена область существования колебаний в пространстве начальных концентраций исходных реагентов.

Изучено качественное поведение колебательной химической реакции и проведено количественное исследование величин периода и амплитуды колебаний в различных точках области существования.

Рассмотрена эволюция колебательных режимов во времени в различных точках пространства начальных концентраций реагентов.

* * *

Авторы выражают признательность М. Я. Карпейскому и В. И. Иванову за содействие в работе и глубоко признательны М. Д. Корзухину за обсуждение результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Вавилин В. А., Жаботинский А. М., Ягужинский Л. С.* Настоящий сборник, стр. 181.
2. *Жаботинский А. М.* Докл. АН СССР, 1964, 157, 392.
3. *Жаботинский А. М.* Настоящий сборник, стр. 252.
4. *Conrade M., Reinbach H.* Chem. Ber., 1902, 35, 1814.

АВТОКОЛЕБАТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В ОТКРЫТЫХ ХИМИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ ПОЛНОГО ПЕРЕМЕШИВАНИЯ

Б. В. ВОЛЬТЕР, И. Е. САЛЬНИКОВ, Б. Н. СКРЯБИН

Институт инженеров водного транспорта, Горький

В гомогенных химических системах неоднократно наблюдались периодические явления. В ряде случаев это были автоколебания — незатухающие колебания концентраций веществ и температуры. Первые математические модели автоколебательных химических систем были в свое время предложены Франк-Каменецким и Сальниковым [13,8]. Подробную библиографию и обзор экспериментальных и теоретических исследований, посвященных колебательным явлениям в химических реакциях, можно найти в работах [6, 7, 9, 10, 12, 14].

Наше сообщение посвящается результатам исследований одной химической системы, характерными чертами которой являются непрерывный массо- и теплообмен с окружающей средой (открытая система) и способность работать в автоколебательном режиме.

В некоторую емкость непрерывно подается вещество A с концентрацией x_0 и температурой $y_в$[1]. В условиях полного перемешивания происходит химическая реакция

$$A \to B + Q,$$

в результате которой образуется продукт B и выделяется тепло Q. Смесь продукта и реагента выводится из системы со скоростью, характеризуемой величиной λ. Тепло, образующееся в результате реакции, отводится потоком вещества и теплопередачей через стенку реактора. Условия теплопередачи характеризуются температурой стенки $y_{ст}$ и коэффициентом ω. Состояние системы в любой момент времени определяется значениями концентрации реагента x и температуры y. Плоскость x, y можно рассматривать как плоскость состояний (фазовую плоскость), наглядно представляющую поведение системы. Изменению состояния системы будет соответствовать движение изображающей точки по фазовой траектории.

Математически эта система представляется уравнениями

$$\frac{dx}{d\tau} = xe^{-\frac{1}{y}} + \lambda(x_0 - x), \tag{1а}$$

$$\frac{dy}{d\tau} = xe^{-\frac{1}{y}} + \lambda(y_в - y) + \omega(y_{ст} - y), \tag{1б}$$

[1] Здесь и в последующем концентрацией и температурой названы безразмерные переменные, соответственно пропорциональные этим величинам.

которые отражают два фундаментальных закона природы: сохранения массы (1а) и сохранения энергии (1б). При составлении этих уравнений использовались также положения химической кинетики — закон действующих масс и закон Аррениуса,— выражающие зависимость скорости химического превращения от концентраций реагирующих веществ и от температуры. Принималось, как обычно, множество упрощающих предположений. Подробный вывод этих уравнений и преобразование их к безразмерным переменным, в которых они здесь написаны, содержатся в наших работах [4, 11].

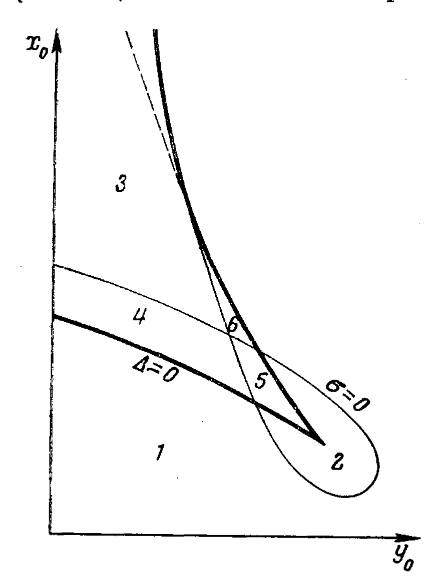


Рис. 1. Разбиение плоскости y_0, x_0 на области, различающиеся числом и характером состояний равновесия. Вариант I

Уравнение теплового баланса (1б) можно привести к виду

$$\frac{dy}{d\tau} = xe^{-\frac{1}{y}} + \beta(y_0 - y), \quad (1в)$$

где

$$y_0 = \frac{\lambda y_в + \omega y_{ст}}{\lambda + \omega}, \quad \beta = \lambda + \omega.$$

Эта модель, по нашему мнению, сочетает в себе ряд ценных качеств. Во-первых, она отражает взаимосвязь химического превращения с процессами массо- и теплопередачи и поэтому может служить математическим образом многих реальных систем, в которых имеет место химическое превращение. Во-вторых, эта модель достаточно сложна, чтобы привлечь к себе внимание математиков, и достаточно проста, чтобы оставаться в рамках понимания и интуиции людей с прикладным мышлением. Наконец, эта модель, как показало исследование [4, 11], обладает обилием колебательных и автоколебательных режимов. Уравнения, аналогичные (1), рассматривались в работах [16, 17].

Не вдаваясь особенно в процедуру и детали, мы кратко остановимся на этапах и результатах исследования и коснемся физической интерпретации механизма автоколебаний. Некоторые подробности исследования вынесены в «Приложения».

Исследование включало в себя следующие этапы.

1. Определение количества состояний равновесия системы.
2. Определение устойчивости и топологического типа состояний равновесия.
3. Выявление областей различных режимов.

4. Исследование бифуркаций на границах областей.

5. Выявление поведения фазовых траекторий в бесконечности.

6. Построение фазовых портретов.

Все эти этапы являются обычными при исследовании нелинейных систем методами качественной теории дифференциальных уравнений [1, 2], которые позволяют получить представление о динамике системы и возможных режимах ее поведения, несмотря на невозможность интегрирования уравнений.

Приравнивая правые части системы (1) к нулю, получим два алгебраических уравнения, решения которых будут соответствовать режимам системы, называемым состояниями равновесия. Оказывается, что эти алгебраические уравнения имеют одно или три решения (в зависимости от значений параметров x_0, y_0, λ, β), следовательно, система может иметь одно или три состояния равновесия (с. р.).

Пользуясь первым методом Ляпунова и критерием Рауса — Гурвица, можно показать, что единственное с. р. может быть устойчивым или неустойчивым узлом или фокусом. Если значения параметров таковы, что система имеет три с. р., то одно из них всегда неустойчивое с. р. типа «седло», а два других могут быть устойчивыми или неустойчивыми узлами или фокусами. Характерная картина разбиения плоскости параметров y_0, x_0 на области, различающиеся числом и устойчивостью с. р., показана на рис. 1.

Здесь область *1* соответствует одному устойчивому с. р.; область *2* — одному неустойчивому с. р. типа «узел» или «фокус»; область *3* — трем с. р., из которых одно — «седло», а два других — «устойчивые неседла»; в областях *4* и *6* два с. р. неустойчивы, а в области *5* все три с. р. неустойчивы.

При изменении параметров λ, β изменяется вид и расположение областей плоскости y_0, x_0 (см. «Приложение I»).

Теперь, когда имеется полное представление о состояниях равновесия этой системы и зависимости их числа и типа от параметров, можно перейти к анализу поведения системы во времени при различных начальных условиях.

Рассмотрим сначала случай, когда соотношение параметров таково, что система имеет одно с. р., изображаемое на фазовой плоскости некоторой точкой.

Если с.р. устойчиво, то все фазовые траектории в его окрестности направлены к нему. Если же с. р. неустойчиво, то фазовые траектории направлены от с. р.

Чтобы выяснить судьбу фазовых траекторий, удаляющихся от неустойчивого с. р., необходимо учесть два важных обстоятельства.

1. Фазовые треактории не могут пересекаться в силу теоремы о существовании и единственности решений дифференциальных уравнений.

2. В удаленных частях фазовой плоскости рассматриваемой системы фазовые траектории направлены внутрь плоскости к с. р.

Второе замечание можно интуитивно вывести как следствие законов сохранения массы и энергии или строго доказать с помощью сферы Пуанкаре или цикла без контакта [1].

Все сказанное приводит к мысли о назревании конфликта межу «внутренними» и «внешними» фазовыми траекториями, которые приближаются друг к другу, но которым запрещено пересекаться. Предотвратить этот конфликт можно только компромиссом, допустив, что на фазовой плоскости имеется замкнутая фазовая траектория — некоторая демаркационная линия, к которой изнутри и снаружи приближаются, наматываясь на нее, фазовые траектории, но которую ни одна из них не переходит ни при каких условиях.

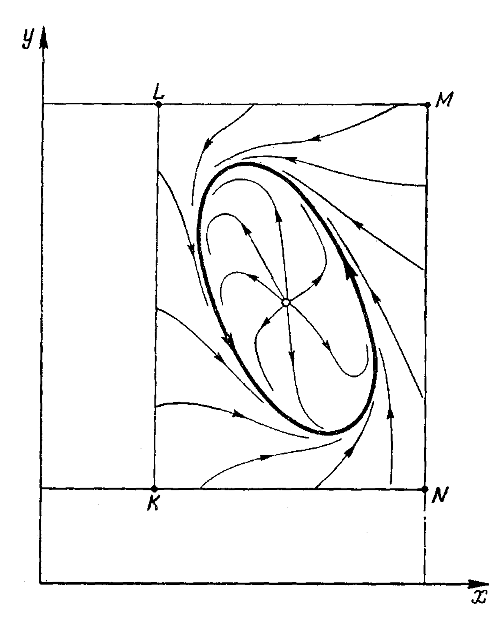


Рис. 2. Фазовый портрет, соответствующий области *2*. *KLMN* — цикл без контакта

Такая замкнутая фазовая траектория называется устойчивым *предельным циклом*.

Предельный цикл является геометрическим образом *автоколебаний*, происходящих в системе. Для нашей химической системы автоколебания — незатухающие колебания концентрации вещества и температуры.

Таким образом, для области *2* плоскости параметров системы (1) доказывается существование устойчивого предельного цикла и неизбежность автоколебательного режима. Фазовый портрет системы, соответствующий области *2*, изображен на рис. 2.

Аналогично можно доказать существование автоколебательных режимов для области *5* плоскости параметров. Как будет показано в «Приложении II», для некоторой части области *5* существует устойчивый предельный цикл, охватывающий все три с. р. (рис. 3). Там же выясняется смысл фигурирующего на рис. 2 и 3 прямоугольника *KLMN*, внутри которого расположены предельные циклы.

Теперь, оставляя в стороне множество интересных деталей,

связанных с фазовыми портретами и предельными циклами, кратко остановимся на вопросе о физическом истолковании автоколебаний.

Для объяснения механизма автоколебаний в подобных системах Гиллес и Гофман [18] выдвигают концепцию двух емкостей. Они представляют химическую систему состоящей из «емкости массы» и «емкости тепла» и резонно заключают, что взаимодействие этих двух емкостей может при потере устойчивости привести к автоколебаниям.

Д. А. Франк-Каменецкий во втором издании своей книги [15] указывает на существование в химической системе как отрицательной обратной связи, обусловленной замедлением реакции при расходовании реагирующих веществ, так и положительной, обусловленной выделением тепла и ускорением реакции с повышением температуры.

Можно показать, что механизм возникновения колебаний тесно связан с интенсивностью теплопередачи через стенку реактора.

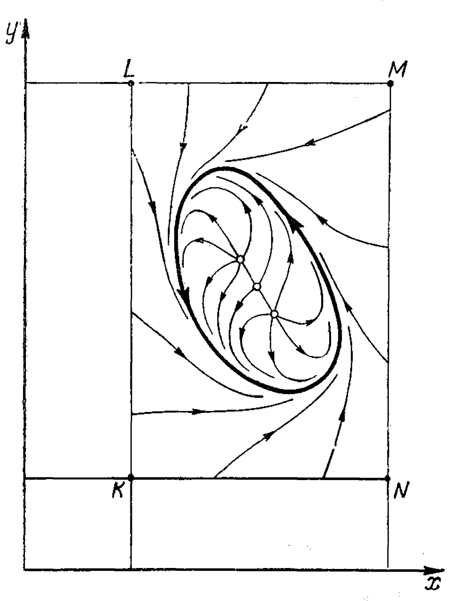


Рис. 3. Предельный цикл, охватывающий три неустойчивых состояния равновесия (два неустойчивых узла, разделенные седлом)

Рассмотрим сначала предельный случай полного отсутствия теплопередачи через стенку [5], когда система, как принято выражаться при классификации химических реакторов, является автотермической.

На языке уравнений (1) это означает, что $\omega = 0$ или $\lambda = \beta$, после чего уравнения приобретают следующий вид:

$$\frac{dx}{d\tau} = xe^{-\frac{1}{y}} + \lambda(x_0 - x), \quad (1а)$$

$$\frac{dy}{d\tau} = xe^{-\frac{1}{y}} + \lambda(y_0 - y). \quad (1г)$$

Складывая эти уравнения и обозначая

$$z = x + y, \quad z_0 = x_0 + y_0, \quad (2)$$

приходим к линейному дифференциальному уравнению первого порядка

$$\frac{dz}{d\tau} + \lambda z = \lambda z_0, \tag{3}$$

общее решение которого

$$z = z_0 + Ce^{-\lambda\tau} \tag{4}$$

описывает монотонное изменение z с течением времени. Исходя из этого, нетрудно убедиться, что при отсутствии теплопередачи через стенку реактора в системе невозможны не только автоколебания, но и вообще какие бы то ни было колебательные режимы. Этот вывод сохраняет силу и при наличии незначительной теплопередачи.

Таким образом, если теплопередача через стенку не достаточно интенсивна, то система утрачивает колебательные свойства. Это приводит нас к мысли о решающей роли отрицательной обратной связи, обусловленной теплопередачей через стенку реактора.

В заключение отметим, что все основные результаты настоящей работы могут быть распространены на случай реакции произвольного порядка.

ПРИЛОЖЕНИЕ I.

УСЛОВИЯ УСТОЙЧИВОСТИ И ОБЛАСТИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ

В соответствии с первым методом Ляпунова состояние равновесия (с. р.) системы двух нелинейных уравнений

$$\frac{dx}{d\tau} = P(x, y), \tag{I.1}$$

$$\frac{dy}{d\tau} = Q(x, y), \tag{I.2}$$

устойчиво, если выполняются условия

$$\sigma = -(a + d) > 0, \tag{I.3}$$

и

$$\Delta = \begin{vmatrix} a & b \\ c & d \end{vmatrix} > 0, \tag{I.4}$$

где $a = P'_x(x_s, y_s)$, $b = P'_y(x_s, y_s)$, $c = Q'_x(x_s, y_s)$, $d = Q'_y(x_s, y_s)$ — коэффициенты разложения функции $P(x, y)$, $Q(x, y)$ в ряд Тейлора в окрестности с. р. с координатами x_s, y_s.

С. р. будет седлом, если $\Delta < 0$. Если $\Delta > 0$, то с. р. — узел или фокус, а его устойчивость определяется знаком σ. Следовательно, уравнение

$$\Delta = 0 \tag{I.5}$$

определяет границу седел, а уравнение

$$\sigma = 0 \tag{I.6}$$

определяет границу устойчивости неседел (узлов или фокусов).

Для нашей системы (1) коэффициенты ряда Тейлора будут такими:

$$a = -e^{-\frac{1}{y_s}} - \lambda, \quad b = -\frac{x_s e^{-\frac{1}{y_s}}}{y_s^2},$$

$$c = e^{-\frac{1}{y_s}}, \qquad d = \frac{x_s e^{-\frac{1}{y_s}}}{y_s^2} - \beta. \tag{I.7}$$

Подставляя их в (I.5) и учитывая соотношение, определяющее координаты с. р.

$$P(x_s, y_s) = Q(x_s, y_s) = 0, \tag{I.8}$$

получим параметрические уравнения для границы седел в плоскости y_0, x_0:

$$y_0 = y_s - \frac{y_s^2\left(1 + \lambda e^{\frac{1}{y_s}}\right)}{\lambda e^{\frac{1}{y_s}}}, \quad x_0 = \frac{\beta}{\lambda} \cdot \frac{y_s^2\left(1 + \lambda e^{\frac{1}{y_s}}\right)^2}{\lambda e^{\frac{1}{y_s}}}. \tag{I.9}$$

Роль параметра здесь играет y_s.

Нетрудно показать [4], что эти уравнения одновременно являются и уравнениями границы области трех с. р. Это совпадение объясняется тем фактом, что если наша система имеет три с. р., то одна из них обязательно седло. А это в свою очередь следует из теории индексов Пуанкаре [1] и существования цикла без контакта, охватывающего все три с. р. («Приложение II»).

Граница, определяемая уравнением (1.9), т. е. кривая $\Delta = 0$, имеет вид клина, в вершине которого находится точка возврата первого рода (рис. 1, жирная линия); эта форма кривой $\Delta = 0$ сохраняется при всех имеющих смысл значениях параметров λ и β.

Аналогичным образом можно получить параметрические уравнения кривой $\sigma = 0$:

$$y_0 = y_s\left(1 - \frac{\beta + \lambda + e^{-\frac{1}{y_s}}}{\beta} y_s\right), \quad x_0 = y_s^2 \frac{\beta + 2\lambda + \lambda(\beta + \lambda) e^{\frac{1}{y_s}} + e^{-\frac{1}{y_s}}}{\lambda}. \tag{I.10}$$

Часть этой кривой (тонкая сплошная линия на рис. 1) является границей устойчивости неседел; пунктиром же проведена та часть кривой $\sigma = 0$, которая соответствует изменению знака σ для седла и поэтому не участвует в разбиении плоскости y_0, x_0 на области различных режимов.

Исследование зависимости формы и взаимного расположения кривых $\sigma = 0$ и $\Delta = 0$ от значений β и λ показывает, что кроме варианта, изображенного на рис. 1, который мы будем называть вариантом *I*, возможны еще четыре варианта разбиения плоскости y_0, x_0 на области различных режимов (*II*—*V*), показанные на рис. 4. Нумерация областей на рис. 4 имеет тот же

смысл, что и на рис. 1. Две разновидности четвертого варианта — *IVа* и *IVб* — различаются тем, что для второй из них кривая $\sigma = 0$ уже не имеет точки самопересечения. Число же и смысл областей различных режимов для каждой из этих разновидностей одинаковы.

Чтобы выяснить условия, при которых осуществляется тот или иной из вариантов *I*—*V*, необходимо определить значения λ и β, при которых происходит смена одного варианта другим.

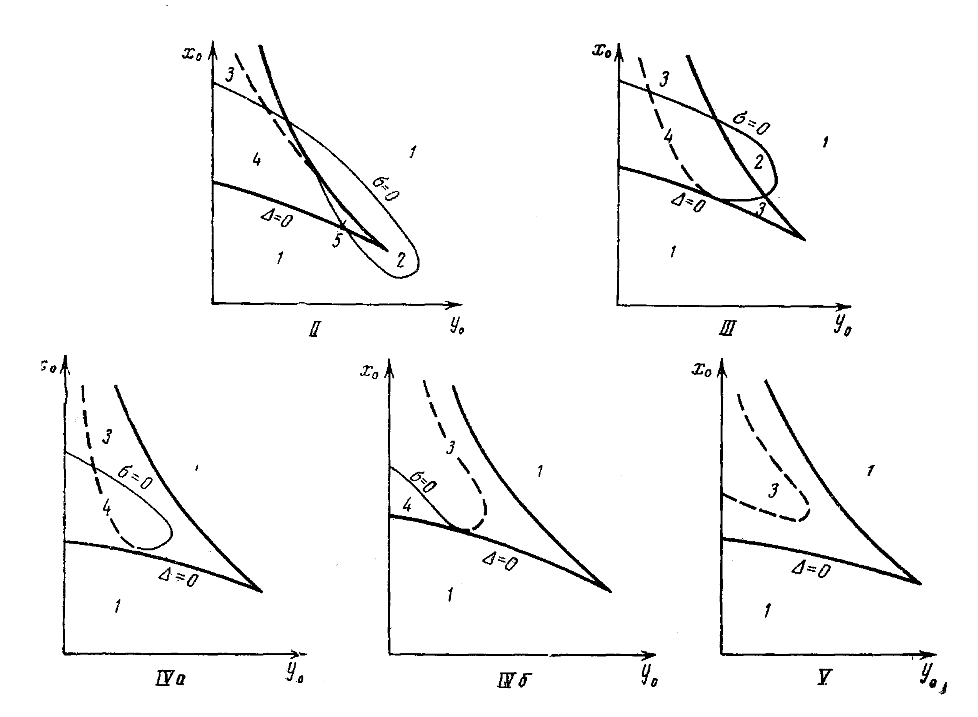


Рис. 4. Варианты разбиения плоскости x_0, y_0 на области, различающиеся числом и характером состояний равновесия

Кривая σ=0 на рис. IV *а* касается кривой Δ=0.

Переход от *I* варианта ко *II* происходит, когда точка касания кривых $\sigma = 0$ и $\Delta = 0$ совпадает с точкой пересечения кривой $\sigma = 0$ и верхней ветви кривой $\Delta = 0$. Двигаясь далее вниз, эта точка касания достигает острия кривой $\Delta = 0$. При этом происходит смена *II* варианта *III*. На границе вариантов *III* и *IV* две точки пересечения кривых $\sigma = 0$ и $\Delta = 0$ сливаются в одну точку касания; наконец, граница вариантов *IV* и *V* определяется тем, что точка касания кривых $\sigma = 0$ и $\Delta = 0$, расположенная на нижней ветви кривой $\Delta = 0$, достигает оси x_0.

Записывая условия расположения кривых $\sigma = 0$ и $\Delta = 0$, соответствующие этим граничным случаям, можно получить уравнения для границ различных вариантов. Некоторые из них могут быть записаны в явном виде, если от переменных β, λ перейти к m, λ, где $m = \frac{\beta}{\lambda} > 1$.

Уравнение кривой, разделяющей области II и III (кривой $II—III$), имеет вид

$$\lambda = (m-1)\,e^{-\frac{2m}{m-2}}; \tag{I.11}$$

уравнение кривой, разделяющей области $IV—V$, —

$$\lambda = (m-1)\,e^{-\frac{m}{m-1}}. \tag{I.12}$$

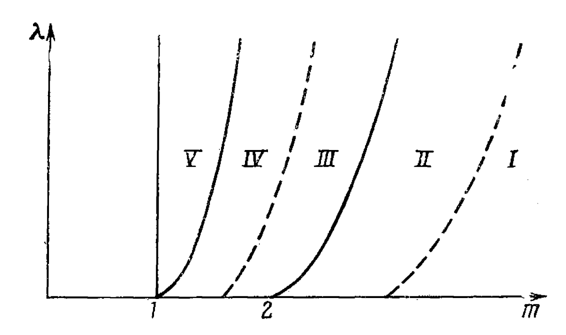


Рис. 5. Характер разбиения плоскости m, λ на области, соответствующие различным вариантам рис. 1 и 4

Уравнения кривых $I—II$ и $III—IV$ не могут быть написаны в явном виде, но эти кривые можно табулировать.

На рис. 5 изображено разбиение плоскости m, λ на области $I—V$.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

О СУЩЕСТВОВАНИИ И РОЖДЕНИИ ПРЕДЕЛЬНЫХ ЦИКЛОВ

Для исследуемой системы (1) можно построить цикл без контакта, охватывающий все с. р. (состояния равновесия). С этой целью проведем на фазовой плоскости x, y изоклину горизонтальных ($y' = 0$) и вертикальных ($y' = \infty$) наклонов фазовых траекторий (рис. 6).

Изоклина $y' = 0$ определяется уравнением $Q = 0$, т. е.

$$x = \beta e^{\frac{1}{y}} (y - y_0); \tag{II.1}$$

она пересекает ось y при $y = y_0$;
$y' = \infty$ при $P = 0$, откуда получается

$$x = \frac{\lambda x_0}{1 + e^{-\frac{1}{y}}}. \tag{II.2}$$

Эта кривая пересекает ось x при $x = x_0$ и имеет асимптоту $x = \frac{\lambda x_0}{1+\lambda}$.

В качестве цикла без контакта можно взять прямоугольник $KLMN$ (рис. 6), образуемый прямыми $x = \frac{\lambda x_0}{1+\lambda}$; $x = x_0$; $y = y_0$; $y = y_M$, где y_M — ордината верхней точки пересечения изоклины $y' = 0$ с прямой $x = x_0$.

Для области 2 плоскости y_0, x_0 система (1) имеет одно неустойчивое с. р. Существование прямоугольника без контакта, внутрь которого входят все фазовые траектории, показывает, как об этом уже было сказано в основном тексте настоящей статьи, что при этом система обладает по крайней мере одним устойчивым предельным циклом.

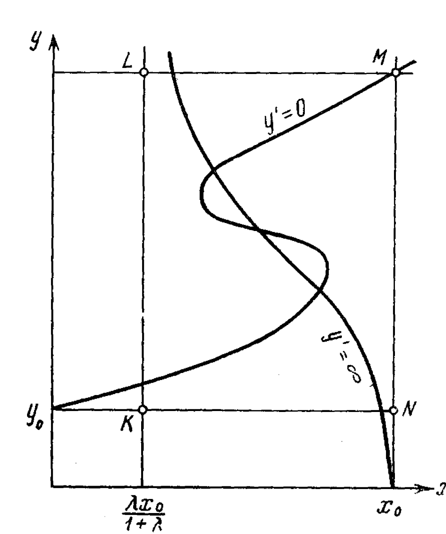


Рис. 6. Изоклины вертикальных и горизонтальных касательных

Рассмотрим теперь, какие бифуркации происходят при переходе через кривую $\Delta = 0$. Это позволит нам ознакомиться еще с одним типом фазовых портретов системы, содержащих предельные циклы.

Обозначим то из неседел, которое обладает меньшей ординатой, с. р. A, другое — с. р. B.

На нижней ветви кривой $\Delta = 0$ с. р. B сливается с седлом, образуя сложное с. р. типа седло-узел; на верхней ветви с седлом сливается с. р. A. При переходе через кривую $\Delta = 0$ изнутри клина в области, расположенные вне клина, седло-узел исчезает, после чего остается одно с. р.

Как было показано в работе [4], путем определения вида границы между узлами и фокусами, вблизи острия кривой $\Delta = 0$ все неседла являются узлами. При переходе из области 2 в область 5 через это острие (он возможен для вариантов I и II, рис. 1 и 4) неустойчивый узел распадается на три с. р.— одно седло и два неустойчивых узла. При этом все они оказываются внутри предельного цикла.

Фазовый портрет системы, соответствующий части области 5, расположенной вблизи острия кривой $\Delta = 0$, изображен на рис. 3.

Оказывается, что предельный цикл, охватывающий все три с. р., не может сохраниться для всей области, заключенной внутри кривой $\Delta = 0$. Он не может существовать, если хотя бы один из экстремумов кривой $y' = 0$ находится вне прямоугольника без контакта. Для того чтобы убедиться в этом, рассмотрим, как направлены фазовые траектории на участке фазовой плоскости вблизи с. р. A в том случае, когда максимум кривой $y' = 0$ расположен правее прямой $x = x_0$ (рис. 7).

Любая траектория, начавшаяся ниже изоклины $y' = 0$, попадает на изоклину $y' = \infty$ ниже седла, а это и означает, что предельный цикл, охватывающий все три с. р., невозможен.

Из условий касания изоклины $y' = 0$ и прямых $x = \frac{\lambda x_0}{1+\lambda}$ и $x = x_0$ можно получить соответственно уравнения двух кривых

$$x_0 = \frac{\beta(1+\lambda)}{2\lambda}(1 - 2y_0 + \sqrt{1-4y_0})\, e^{\frac{2}{1+\sqrt{1-4y_0}}} \tag{II.3}$$

и

$$x_0 = \frac{\beta}{2}(1 - 2y_0 - \sqrt{1-4y_0})\, e^{\frac{2}{1-\sqrt{1-4y_0}}}, \tag{II.4}$$

ограничивающих область плоскости y_0, x_0, в которой заведомо нет цикла, охватывающего все три с. р. На рис. 8 изображены дуги этих кривых, расположенные внутри кривой $\Delta = 0$. Предельного цикла заведомо нет для точек, расположенных над кривой (II.3), проведенной пунктиром, и слева от кривой (II. 4), проведенной пунктиром с точкой.

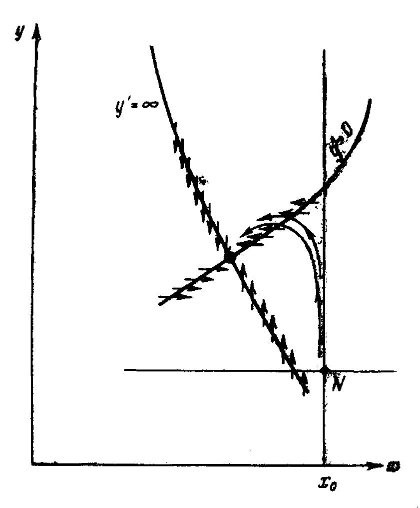


Рис. 7. Поведение фазовых траекторий

Горизонтальные и вертикальные стрелки показывают направление фазовых траекторий на изоклинах $y' = 0$ и $y' = \infty$

Как исчезает устойчивый цикл, охватывающий все три с. р.?

При удалении от острия клина по направлению к кривым (II.3) и (II.4) должен наступить момент, когда возникнет петля сепаратрисы, идущая из седла в седло и охватывающая как с. р. A, так и с. р. B. При дальнейшем изменении параметров происходит либо влипание устойчивого цикла в эту петлю, либо рождение из петли неустойчивого предельного цикла, сливающегося впоследствии с устойчивым. В обоих случаях результатом является исчезновение устойчивого предельного цикла.

Коснемся теперь вопроса о том, что происходит с устойчивым предельным циклом, окружающим единственное с. р., при смене устойчивости этого с. р., происходящей на границе областей *2* и *1*.

Характер бифуркации на этой границе определяется знаком некоторого выражения α_3 [1, 3]; если $\alpha_3 < 0$, то бифуркация заключается в том, что устойчивый предельный цикл стягивается в фокус; если $\alpha_3 > 0$, то с. р., становясь устойчивым, рождает неустойчивый предельный цикл.

Для нашей системы α_3 после ряда преобразований принимает вид

$$\alpha_3 = 2m^2y_s(4 - 5y_s)\varphi^2 + [2m(9m-10)y_s^2 - 16m(m-1)y_s + (2m^2 - m - 1)]\varphi + 2y_s[(9m-5)y_s - 5(m-1)], \tag{II.5}$$

где

$$m = \frac{\beta}{\lambda}, \tag{II.6}$$

$$\varphi = \frac{\lambda}{\lambda + e^{-\frac{1}{y_s}}}. \tag{II.7}$$

Определение знака α_3 при характерных значениях β и λ [4, 11] показало, что на всей границе областей *2* и *1* $\alpha_3 > 0$. Это означает, что устойчивый

предельный цикл существует и для некоторой части области *1*, исчезая лишь тогда, когда он сливается с неустойчивым.

Пользуясь критерием Бендиксона [1], можно получить достаточное условие отсутствия у рассматриваемой системы каких бы то ни было предельных циклов. Это будет в той части фазовой плоскости, для которой выражение $\frac{\partial P}{\partial x} + \frac{\partial Q}{\partial y}$ не меняет знака. Уравнение

$$\frac{\partial P}{\partial x} + \frac{\partial Q}{\partial y} = 0 \qquad (II.8)$$

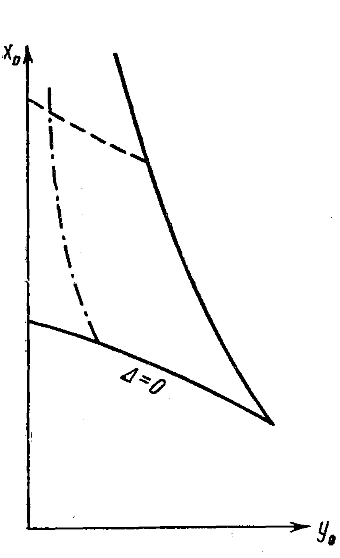


Рис. 8. Выделение области отсутствия предельных циклов, охватывающих все три состояния равновесия

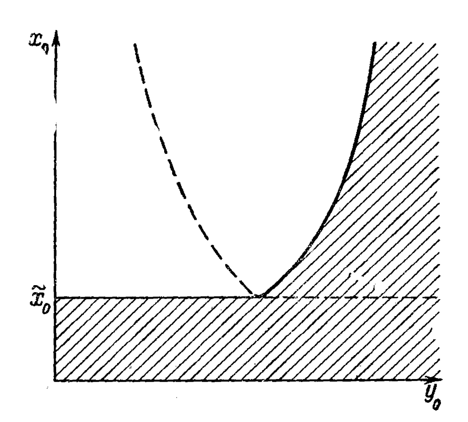


Рис. 9. Область отсутствия предельных циклов

приводится к виду

$$x = y^2 \left[1 + (\lambda + \beta)\, e^{-\frac{1}{y}}\right]. \qquad (II.9)$$

Потребовав, чтобы кривая (II.9) не пересекалась с прямоугольником без контакта, приходим к выводу: циклы заведомо отсутствуют в заштрихованной области плоскости y_0, x_0 (рис. 9), ограниченной прямой

$$x_0 = \tilde{x}_0 \qquad (II.10)$$

и кривой

$$x_0 = y_0^2 \left[1 + (\lambda + \beta)\, e^{\frac{1}{y_0}}\right]. \qquad (II.11)$$

Пунктиром показаны части этих кривых, не участвующие в выделении интересующей нас области. $\tilde{x}_0$ — корень уравнения

$$(\lambda + \beta)\, e^{\frac{\sqrt{x_0+1} + \sqrt{x_0}}{\sqrt{x_0}}} = 2\sqrt{x_0}\left(\sqrt{x_0+1} + \sqrt{x_0}\right). \qquad (II.12)$$

ЛИТЕРАТУРА

1. *Андронов А. А., Витт А. А., Хайкин С. Э.* Теория колебаний. М.— Л., Физматгиз, 1959.
2. *Андронов А. А., Леонтович Е. А.* и др. Качественная теория динамических систем второго порядка. Изд-во «Наука», 1966.
3. *Баутин Н. Н.* ЖЭТФ, 1938, 8, 759.
4. *Вольтер Б. В., Сальников И. Е.* Сб. «Моделирование и оптимизация каталитических процессов». Изд-во «Наука», 1965.
5. *Вольтер Б. В., Сальников И. Е.* Изв. вузов СССР, химия и хим. техн., 1967, 10, 465.
6. *Жаботинский А. М.* Исследование автоколебательных химических реакций в гомогенной жидкой среде. Канд. дисс. Институт биофизики АН СССР, 1965.
7. *Жаботинский А. М.* Настоящий сборник, стр. 149.
8. *Сальников И. Е.* Докл. АН СССР, 1948, 60, 405.
9. *Сальников И. Е.* К теории периодического протекания гомогенных химических реакций. Канд. дисс. Горьковской ун-т, 1948.
10. *Сальников И. Е.* ЖФХ, 1949, 23, 258.
11. *Сальников И. Е., Вольтер Б. В.* Докл. АН СССР, 1963, 152, 171.
12. *Франк-Каменецкий Д. А.* Успехи химии, 1941, 10, 373.
13. *Франк-Каменецкий Д. А., Сальников И. Е.* ЖФХ, 1943, 17, 79.
14. *Франк-Каменецкий Д. А.* Диффузия и теплопередача в химической кинетике. М.— Л., Изд-во АН СССР, 1947.
15. *Франк-Каменецкий Д. А.* Диффузия и теплопередача в химической кинетике. Изд. 2-е. Изд-во «Наука», 1967.
16. *Aris R., Amundson N.* Chem. Engng. Sci., 1958, 7, 121.
17. *Bilous O., Amundson N.* Amer. Inst. Chem. Eng. J., 1955, 1, 513.
18. *Gilles E. D., Hofmann H.* Chem. Engng. Sci., 1961, 15, 328.

ОБСУЖДЕНИЕ

А. М. Молчанов. В проточных системах (не только химических) существует, по-видимому, следующая закономерность: при увеличении скорости потока выход продукта сначала растет, а затем достигает насыщения или даже падает за счет изменения к. п. д. В области существенной нелинейности, которую естественно назвать «трудными условиями», следует ожидать возникновения колебаний, а иногда перевод химической системы в крайний режим приводит к взрыву. Подробнее об этом будет сказано в моем сообщении (см. настоящий сборник, стр. 274).

Д. А. Франк-Каменецкий. Теория устойчивости химических реакторов может быть представлена в очень простом и наглядном виде, если ввести понятие квазистационарной концентрации, которое широко используется в химической кинетике (метод Боденштейна — Семенова). Для этого приравнивают нулю скорость изменения концентрации, как если бы она была стационарной. Определив из полученного алгебраического уравнения квазистационарное значение концентрации, подставляют его в тепловое уравнение и далее это уравнение исследуют на устойчивость. Условие тепловой неустойчивости, которое при этом получается, совпадает с условием неустойчивости седла.

Таким образом, неустойчивость седел — это неустойчивость квазистационарная. Она может быть рассмотрена элементарным графическим методом. Строятся кривая тепловыделения в допущении квазистационарной концентрации и кривая теплоотвода (при постоянном коэффициенте теплоотдачи она будет прямой). Получаются, вообще говоря, три точки пересечения, причем непосредственно видно, что средняя из них всегда неустойчива: это и есть седло. Легко показать, что условие неустойчивости седла в точно-

сти совпадает с условием квазистационарной неустойчивости, найденным таким элементарным способом.

Остальные два состояния равновесия (верхнее и нижнее) в допущении квазистационарности были бы всегда устойчивы. В действительности неустойчивость может возникнуть и вблизи этих состояний равновесия, но она не имеет уже квазистационарного характера. Она связана с одновременным изменением как концентрации, так и температуры. Поэтому мы называем ее существенно нестационарной неустойчивостью. Можно было бы назвать ее и прямо колебательной, так как она, вероятно, всегда приводит к колебаниям, но доказать это в общем виде пока не удалось. Замечание А. И. Молчанова, по-видимому, справедливо. Действительно, колебания возникают вблизи максимальной производительности реактора, т. е. при степенях конверсии порядка половины. Для наличия колебаний необходимо участие как температуры, так и концентрации и, следовательно, концентрация должна существенно меняться. Если выгорание почти нулевое или почти полное, то концентрация существенным образом меняться не будет. С другой стороны, поскольку каждое уравнение в отдельности здесь первого порядка, то ясно, что колебательный процесс может идти только с участием концентрации.

КОЛЕБАТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ РАЗЛОЖЕНИЯ ПЕРЕКИСИ ВОДОРОДА

В. А. ВАВИЛИН, А. М. ЖАБОТИНСКИЙ

Институт биологической физики АН СССР, Пущино-на-Оке

Физический факультет МГУ

Брей [1] обнаружил колебания скорости выделения кислорода в реакции перекиси водорода с JO_3^- в кислом растворе (кинетика реакции исследовалась с помощью объемной газометрии). Кроме того, отбором проб и последующим химическим анализом были выявлены колебания концентрации J_2. По утверждению Брея, ход реакции сильно зависит от освещения и характера размешивания [1]. Подробное количественное исследование этой реакции было проведено позднее Пердом и Каллисом [2]. Однако эти авторы не контролировали режима освещения рабочего раствора, что в значительной мере обесценивает их результаты. Для регистрации колебаний Перд и Каллис, так же как и Брей, использовали газометрический метод; попытки спектрофотометрической регистрации колебаний концентрации J_2 в реакционной смеси оказались неудачными. В работах [1, 2] исследователи регистрировали колебания в течение максимум 10 периодов с минимальной продолжительностью периода около 5 мин.

В настоящей работе при исследовании реакции Брея нами были обнаружены колебания оптической плотности раствора в сине-зеленой области спектра ($\lambda \sim 4600$ Å), соответствующей

[1] В работе [1], однако, не приводится экспериментального материала, показывающего зависимость кинетики реакции от этих параметров.

области поглощения J_2 в водном растворе. Кроме того, в ходе реакции зарегистрированы колебания окислительно-восстановительного потенциала системы rH[1]. Были проведены одновременные измерения колебаний светопоглощения, rH и скорости выделения кислорода. Синхронная запись этих колебаний приведена на рис. 1. Максимальной концентрации йода при колебаниях соответствует минимальное значение скорости выделения кислорода из системы.

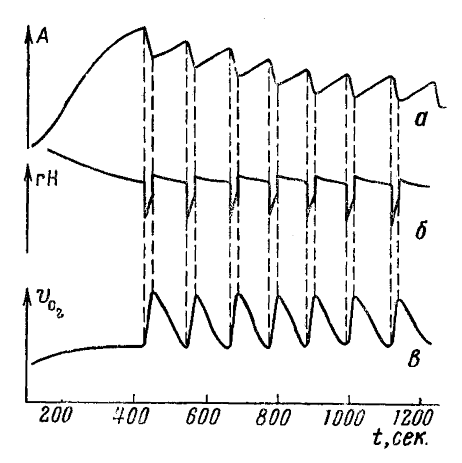


Рис. 1. Синхронная запись колебаний в ходе реакции

а — колебания поглощения света в растворе (λ ~ 4600 Å); *б* — колебания окислительно-восстановительного потенциала (регистрация с помощью платинового и хлор-серебряного электродов); *в* — колебания скорости газовыделения.

Концентрация реагентов: $[H_2O_2]$ = 0,140 *М* и $[KJO_2]$ = 0,125 *М*. Растворитель 0,117 н.H_2SO_4. T = 75° С. Запись производилась при непрерывном перемешивании раствора и искусственном освещении кюветы. (Освещенность кюветы 2000 *лк*)

Скорость выделения O_2 регистрировалась дифференциальным манометром. Во всех трех методах использовалась непрерывная регистрация. С помощью параллельных измерений светопоглощения и окислительно-восстановительного потенциала было показано, что электроды, отводящие потенциал, не влияют на ход реакции. Большая часть опытов проводилась при интенсивном перемешивании рабочего раствора с помощью вращающейся стеклянной мешалки (скорость вращения ~ 1500 об/мин.). Основные эксперименты проведены в кварцевых кюветах от спектрофотометра СФ-4 при температуре 60°. Однако колебания наблюдались в довольно широком диапазоне температур (50—90°). В большинстве опытов постоянство режима освещения обеспечивалось проведением работы при искусственном свете (лампа накаливания). Освещенность в месте расположения кюветы, в которой проходила реакция, составляла ~ 2000 *лк*.

В случае T = 60° С колебания наблюдались нами при изменении исходных концентраций в следующих пределах: H_2O_2 (0,08—0,45 *М*); KJO_3(0,05—0,15 *М*); H_2SO_4 (0,08—0,013 н.).

Период колебаний изменялся в пределах от 40 до 800 сек., индукционный период — от 200 до 2000 сек. При исходных кон-

[1] Поскольку система — неравновесная, окислительно-восстановительный потенциал не является термодинамической функцией.

центрациях $[H_2O_2] = 0,25M$, $[KJO_3] = 0,1M$, $[H_2SO_4] = 0,13$ н. колебания продолжались более 60 периодов.

Примененные методы позволили нам более подробно исследовать реакцию Брея.

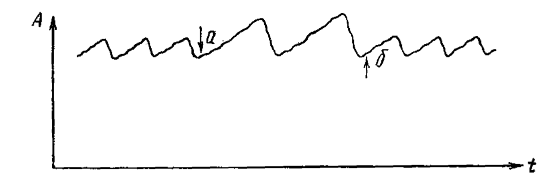


Рис. 2. Действие принудительного перемешивания на колебательную кинетику

а — включение мешалки; б — выключение мешалки

Из рис. 1 видно, что колебаниям предшествует индукционный период, во время которого происходит нарастание оптической плотности раствора. По-видимому, поглощение света рабочим раствором в видимой области спектра определяется главным образом присутствием J_2. Длительность индукционного периода, так же как частота и амплитуда колебаний, сильно зависит от исходных концентраций реагентов. В ходе индукционного периода происходит нарастание концентрации J_2 до порогового значения, после чего система переходит в колебательный режим.

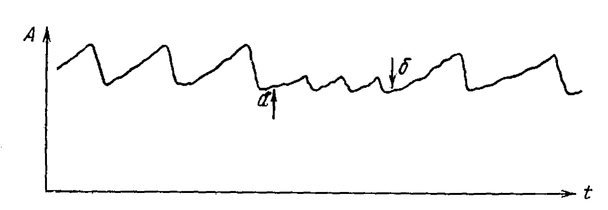


Рис. 3. Действие света на колебательную кинетику

а — включение света; б — выключение света. Лампа накаливания, освещенность — 2000 *лк*

В ходе колебаний наблюдается увеличение периода и уменьшение постоянной составляющей концентрации йода, что, по-видимому, происходит вследствие уменьшения концентрации H_2O_2. При приливании к реакционной смеси H_2O_2 увеличивается постоянная составляющая J_2 и уменьшается период колебаний. Если после прекращения колебаний в систему добавить H_2O_2, постоянная составляющая концентрации йода также увеличится, и через некоторое время после добавки колебания возобновляются.

С помощью непрерывной записи светопоглощения *A* мы наблюдали за изменением частоты и амплитуды колебаний в зависимости от степени перемешивания и освещения. Были зарегистрированы колебания оптической плотности и rH в отсутствие принудительного перемешивания, тогда как Перд и Каллис вообще не

наблюдали колебаний в газовыделении без интенсивного встряхивания реакционного сосуда. При интенсивном перемешивании период колебаний существенно увеличивается по сравнению с тем, что наблюдается в отсутствие принудительного перемешивания (рис. 2). Амплитуда колебаний концентрации J_2 и индукционный период также возрастают.

Было проведено качественное исследование зависимости режима колебаний от интенсивности освещения (видимая область спектра). Из рис. 3 видно, что увеличение интенсивности освещения приводит к уменьшению периода и амплитуды колебаний; индукционный период становится при этом менее продолжительным. Увеличивая интенсивность освещения, можно добиться изменения периода в 4 раза и более. Однако следует подчеркнуть, что колебания идут и в полной темноте, что показано при регистрации колебаний rH.

Вследствие сильной зависимости поведения системы от перемешивания и освещенности реакционной смеси и трудности стандартизации этих параметров приведенные в работе результаты носят качественный характер.

* * *

Авторы весьма признательны Л. А. Андрианову и Л. С. Ягужинскому за содействие и ценные советы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bray W. C.* J. Amer. Chem. Soc., 1921, 43, 1262.
2. *Peard M. G., Cullis C. F.* Trans. Faraday Soc., 1951, 47, 616.

I. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КИНЕТИКИ ГОМОГЕННЫХ ХИМИЧЕСКИХ СИСТЕМ

А. М. ЖАБОТИНСКИЙ, М. Д. КОРЗУХИН

Институт биологической физики АН СССР, Пущино-на-Оке

Институт прикладной математики АН СССР, Москва

I. В последнее время вновь резко вырос интерес к химическим системам, обладающим сложным поведением во времени, в частности к колебательным химическим реакциям. Немаловажную роль в этом сыграла начавшаяся смычка биохимии с клеточной и субклеточной физиологией.

До сих пор в подавляющем большинстве работ математическое моделирование кинетики сложных, в том числе колебательных химических реакций, сводилось к формальной кинетике. В дан-

ной работе мы также будем оставаться в рамках формальной кинетики.

При исследовании кинетики сложных систем чаще всего пользуются так называемым методом квазистационарных концентраций. При этом сначала на основании экспериментальных данных обычно строится вероятная схема, включающая довольно большое количество переменных (концентраций реагирующих соединений). Затем с помощью предельного перехода большая часть переменных исключается. Простая система, содержащая оставшиеся переменные, исследуется, и результаты сравниваются с экспериментом [1].

Такой способ пригоден, когда изучаемая система ведет себя сравнительно просто: если, например, концентрации и скорости являются монотонными функциями времени. Ранее чаще исследовались именно такие системы, и каждый отдельный максимум на кривой зависимости концентрации от времени или скорости процесса от параметров становился предметом самостоятельного изучения. В этих случаях удовлетворительные результаты могли быть получены при сведении первоначальной системы к одному-двум уравнениям для концентрации исходных или конечных продуктов. В тех случаях, когда задача была нестационарной, рассматривалось уравнение для концентрации одного из промежуточных продуктов.

Поскольку обычно заранее не ясно, какие из переменных нужно исключить, а какие оставить, изложенный выше подход становится практически непригодным, когда необходимо моделировать более сложное поведение, например простые (одночастотные) колебания концентраций некоторых промежуточных соединений. В этом случае упрощенная система должна содержать по крайней мере две переменные. Тогда полное число способов перехода к этой системе от первоначальной системы порядка n равно $\frac{n(n-1)}{2}$ (вместо n в случае монотонного поведения). Поэтому некоторые исследователи, пытавшиеся описать колебательную кинетику, непосредственно конструировали простейшие математические модели [2, 3], однако эти модели часто оказывались «нехимическими», т. е. не удовлетворяли закону действующих масс. Кроме того, эти модели обычно непригодны даже для качественного сопоставления с экспериментом. Правда широкое использование ЭВМ дает в настоящее время возможность непосредственно исследовать исходную систему высокого порядка. Однако большое число независимых параметров в химических системах делает эту задачу чрезвычайно трудоемкой. Сказанное можно наглядо иллюстрировать на примере попыток обнаружить колебания в схемах регулирования синтеза ферментов, предложенных Жакобом и Моно [4].

Одна из работ была выполнена Гудвиным [3], который путем весьма грубых упрощений пришел к системе вида

$$\dot{x} = \frac{a}{b + cy} - d,$$
$$\dot{y} = \alpha x - \beta. \qquad (1)$$

Эта система весьма «нехимична». Наиболее существенным ее недостатком является наличие реакций распада нулевого порядка, вследствие чего переменные, которые автор считает концентрациями, могут становиться отрицательными.

Другим путем пошел Хейнметс [8]. Он оперировал непосредственно с исходными системами высокого порядка ($n \sim 10$ и выше). Используя аналоговую вычислительную машину, Хейнметс весьма длительным эмпирическим подбором коэффициентов сумел получить удовлетворительную колебательную систему и сам указывает, что избранный им путь нереален даже при использовании ЭВМ в случае несколько более сложных систем. Здесь нужно отметить, что задача состояла просто в получении колебательного решения при некоторых исходных ограничениях, до сопоставления своих результатов с конкретным экспериментом авторы просто не дошли.

Все изложенные выше трудности возникают в ходе получения нужного ответа при использовании исходной схемы высокого порядка. Нужно помнить, что экспериментальные трудности практически никогда не позволяют однозначно выбрать эту схему, правильность схемы подтверждается лишь после того, как проведено ее исследование.

Итак, резюмируя, можно сказать, что составление системы уравнений, включающей все возможные элементарные стадии, и последующее упрощение этой системы для исследования — неэффективный метод моделирования химической системы со сложным поведением.

II. Эффективным, по нашему мнению, является обратный путь: сначала построение весьма простой, сильно идеализированной модели, обладающей уже, однако, существенными чертами поведения исследуемой системы; затем постепенное усложнение модели с тем, чтобы включить все существенные параметры.

Эффективность моделирования в сильной степени зависит от правильного выбора исходной системы, который поддается формализации в значительно меньшей степени, чем остальные. Все же желательно ввести одно ограничение: если поведение объекта задано в виде поведения концентраций в зависимости от времени и от параметров, $n_i(t, \alpha)$,—то уже при построении простейшей модельной системы естественно требовать положительности ее переменных; в противном случае сильно усложняются критерии выбора модельной системы, а также ее интерпретация. Однако правые части уравнений на первом шаге обычно являются «нехимическими», т. е. содержат члены, вообще говоря, произвольного

вида. Особенно часто встречаются члены, допускающие ограниченную химическую интерпретацию и не подчиняющиеся закону действующих масс: автокатализ, реакция распада нулевого порядка, ингибирование, выражаемое изотермой Лэнгмюра, и т. д.

Детализация исходной модели может производиться разными способами. Весьма эффективный метод детализации — замена «нехимических» членов, описывающих сложную реакцию, цепью простых реакций. Этот способ приводит к повышению порядка системы, причем в правых частях новой системы остаются лишь члены, подчиняющиеся закону действующих масс. Исходная система является асимптотическим выражением детализированной модели и может быть вновь получена с помощью метода стационарных концентраций. Таким образом, предлагаемый путь детализации является обращением метода стационарных концентраций. Эффективность этого метода была уже продемонстрирована на примере расшифровки уравнений Лотка — Вольтерра [2].

Теоретической основой метода являются теоремы [5, 6] доказывающие возможность асимптотически точного моделирования весьма широкого класса поведения посредством системы гомогенных химических реакций. Конструктивное доказательство этих теорем может быть произведено последовательным упрощением вида правых частей и повышением порядка системы, что полностью аналогично предлагаемому методу.

III. Рассмотрим наиболее употребительные выражения, описывающие неэлементарные химические реакции, и покажем их простейшую интерпретацию, удовлетворяющую закону действующих масс. Совпадение нехимических переменных (x_i) с химическими (n_i) происходит асимптотически при $\varepsilon \to 0$.

1. Реакция распада нулевого порядка:

$$\dot{x}_1 = -x_2 \to \begin{cases} \dot{n}_1 = -\frac{1}{\varepsilon} n_1 n_0 \\ \dot{n}_0 = -\frac{1}{\varepsilon} n_1 n_0 + n_2. \end{cases} \qquad (2)$$

Так же и вообще для любой функции $f(n_1, \ldots, n_k) > 0$:

$$\dot{x}_1 = -f(x_1, \ldots, x_k) \to \begin{cases} \dot{n}_1 = -\frac{1}{\varepsilon} n_1 n_0 \\ \dot{n}_0 = -\frac{1}{\varepsilon} n_1 n_0 + f(n_1, \ldots, n_k). \end{cases} \qquad (3)$$

2. x_2 катализирует распад x_1; концентрация связанного катализатора равна нулю:

$$\begin{matrix} \dot{x}_1 = -x_1 x_2 \\ \dot{x}_2 = 0 \end{matrix} \to \begin{cases} \dot{n}_1 = -n_1 n_2 \\ \dot{n}_2 = -n_1 n_2 + \frac{1}{\varepsilon} n_0 \\ \dot{n}_0 = n_1 n_2 - \frac{1}{\varepsilon} n_0. \end{cases} \qquad (4)$$

3. Автокатализ x_1:

$$\dot{x}_1 = \dot{x}_1 \to \begin{cases} \dot{n}_1 = -n_1 + \dfrac{2}{\varepsilon} n_0, \\ \dot{n}_0 = n_1 - \dfrac{1}{\varepsilon} n_0. \end{cases} \tag{5}$$

4. Более сложный случай, включающий автокатализ:

$$\begin{array}{l} \dot{x}_1 = x_1 x_2 \\ \dot{x}_2 = -x_1 x_2 \end{array} \to \begin{cases} \dot{n}_1 = -n_1 n_2 + \dfrac{2}{\varepsilon} n_0 \\ \dot{n}_2 = -n_1 n_2 \\ \dot{n}_0 = n_1 n_2 - \dfrac{1}{\varepsilon} n_0. \end{cases} \tag{6}$$

В этих примерах предельный переход справедлив на любых временах, хотя высказывание о равенстве переменных x и n имеет смысл лишь на конечных временах $t < 1/\varepsilon$ (подробнее смотри [6]).

IV. Рассмотрим здесь приложение изложенного выше метода к нескольким колебательным задачам.

1а. Приведем одну замечательную по своей простоте систему третьего порядка, дающую колебания

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= k_1 x_1 - k_3 x_1 x_3 \\ \dot{x}_2 &= k_1 x_1 - k_2 x_2 \\ \dot{x}_3 &= \qquad\quad\; k_2 x_2 - k_3 x_3 \end{aligned} \tag{7}$$

(нам удобно для дальнейшего коэффициент при члене $(-x_1 x_3)$ сделать равным k_3; посредством линейного изменения масштаба $x_i' = \rho_i x_i$ он может быть выбран любым). Эти уравнения описывают автокатализ x_1, который ингибируется посредством x_3, причем x_3 образуется в результате линейных реакций $x_1 \to x_2 \to x_3$; x_3 при этом не расходуется (точнее, восстанавливается бесконечно быстро, иначе бы в $\dot{x}_3$ стоял член $-k_3 x_1 x_3$). Напишем для примера простейшую химическую систему, соответствующую (7):

$$\begin{aligned} \dot{n}_1 &= -k_1 n_1 + \tfrac{2}{\varepsilon} n_4 - k_3 n_1 n_3 \\ \dot{n}_2 &= k_1 n_1 - k_2 n_2 \\ \dot{n}_3 &= -k_3 n_1 n_3 + \tfrac{1}{\varepsilon} n_5 + k_2 n_2 - k_3 n_3 \\ \dot{n}_4 &= k_1 n_1 - \tfrac{1}{\varepsilon} n_4 \\ \dot{n}_5 &= k_3 n_1 n_3 - \tfrac{1}{\varepsilon} n_5 \end{aligned} \tag{8}$$

Система (8) является открытой, поскольку нельзя подобрать таких молекулярных весов μ_i, чтобы уравнения для закона сохранения массы в каждом столбце были непротиворечивы. Мы для простоты не будем явно вводить резервуарные переменные и будем считать системы такого вида уже химическими.

Этой системе соответствует схема

$$A + n_1 \to n_2 + n_4; \quad n_1 = n_3 \to n_5; \quad n_2 \to n_3;$$
$$n_4 \to 2n_1; \quad n_5 \to n_3 + B; \quad n_3 \to P.$$

Система (7) просчитывалась на ЭВМ. На рис. 1, *а* приведена плоскость параметров k_2, k_3 при $k_1 = 1$; условием нейтральности системы около равновесия $x_1^0 = 1$, $x_2^0 = k_1 / k_2$, $x_3^0 = k_1 / k_3$ является равенство $k_2 + k_3 = k_1$. Как мы видим (см. рис. 1, *а*), жесткий режим существует в довольно узкой области параметров. На рис. 1, *б* приведены установившиеся колебания $x_1(t)$ при $k_1 = 1$, $k_2 = k_3 = 0{,}2$.

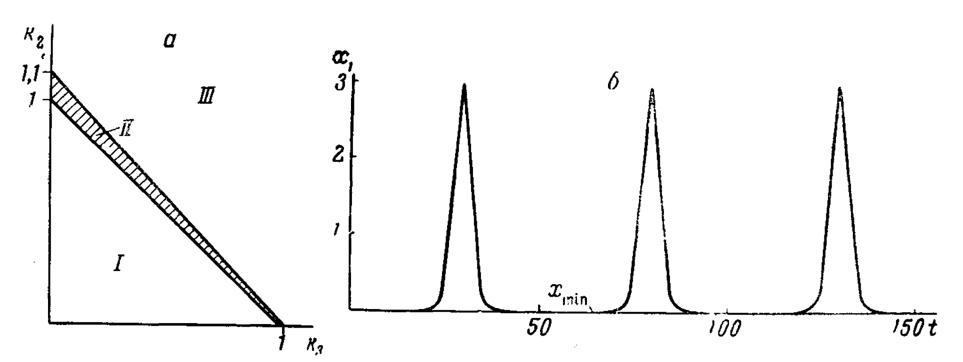


Рис. 1. Машинные решения системы (7)

а — область существования колебаний в плоскости k_2, k_3 ($k_1 = 1$)

I — один устойчивый предельный цикл, положение равновесия неустойчиво; *II* — два предельных цикла, положение равновесия устойчиво (жесткий режим); *III* — область затухающих колебаний, положение равновесия устойчиво, циклов нет

б — установившиеся колебания переменной x_1. $k_1 = 1$; $k_2 = k_3 = 0{,}2$; $T = 50$; $x_1^{min} = 4 \cdot 10^{-11}$

1б. Легко получить системы типа (7), но с бо́льшим числом линейных стадий:

$$\begin{aligned} &x_1 \to x_2 \to \cdots \to x_p, \\ &\dot{x}_1 = k_1 x_1 - k_p x_1 x_p, \\ &\dot{x}_2 = k_1 x_1 - k_2 x_2, \\ &\ldots\ldots\ldots\ldots \\ &\dot{x}_p = k_{p-1} x_{p-1} - k_p x_p. \end{aligned} \tag{9}$$

Все они сводятся к системе уравнений (7) соответствующим предельным переходом, а значит, имеют устойчивый предельный цикл и жесткий режим колебаний [1].

[1] Вопрос о существовании периодических решений в системе (8), (9) и т. д. рассматривается в работе [6].

1в. Заметим, что около положения равновесия система (7) совпадает с линейной системой

$$
\begin{aligned}
\dot{x}_1 &= k_1 \qquad\qquad\quad - k_3 x_3 \\
\dot{x}_2 &= k_1 x_1 - k_2 x_2 \\
\dot{x}_3 &= \qquad\quad k_2 x_2 - k_3 x_3
\end{aligned}
\tag{10}
$$

Введя две дополнительные переменные, получим соответствующую (10) простейшую химическую систему уже без автокатализа, имеющую устойчивый предельный цикл и жесткий режим колебаний.

$$
\begin{aligned}
\dot{n}_1 &= k_1 - \frac{1}{\varepsilon} n_1 n_4 - k_1 n_1 + \frac{1}{\varepsilon} n_5 \\
\dot{n}_2 &= \qquad\qquad k_1 n_1 \qquad - k_2 n_2 \\
\dot{n}_3 &= \qquad\qquad\qquad\qquad k_2 n_2 - k_3 n_3. \\
\dot{n}_4 &= -\frac{1}{\varepsilon} n_1 n_4 \qquad\qquad\quad + k_3 n_3 \\
\dot{n}_5 &= \qquad\qquad k_1 n_1 - \frac{1}{\varepsilon} n_5
\end{aligned}
\tag{11}
$$

Этой системе соответствует простая схема

$$
\begin{array}{l}
A \to n_1 \to n_2 \to n_3 \to n_4 \\
\quad\;\; \uparrow\downarrow \\
\quad\;\; n_5 \qquad\qquad n_1 + n_4 \to P
\end{array}
$$

2. Возьмем систему (7) и введем в нее дополнительную переменную так, чтобы в получившейся системе сумма двух переменных была постоянной (последнее означает присутствие постоянного катализатора, существующего в двух формах)

$$
\begin{aligned}
\dot{x}_1 &= k_1 x_1 x_4 - k_0 x_1 x_3 \\
\dot{x}_2 &= k_1 x_1 x_4 \qquad - k_2 x_2 \\
\dot{x}_3 &= \qquad\qquad\quad k_2 x_2 - k_3 x_3 \;. \\
\dot{x}_4 &= -k_1 x_1 x_4 \qquad + k_2 x_2
\end{aligned}
\tag{12}
$$

Эта система в нескольких членах правых частей не удовлетворяет закону действующих масс. Она может быть превращена в «истинно химическую» рассмотренным выше методом. Здесь мы не будем этого делать и проанализируем систему (12), как таковую.

Система (12) может служить исходной моделью для автоколебательной реакции окисления броммалоновой (и малоновой) кислоты броматом, катализируемой ионами церия [7].

Тогда x_1 — концентрация активных частиц реакции (I) [7]; x_2 — концентрация Ce^{4+}; x_4 — концентрация Ce^{3+}; x_3 — концентрация ингибитора (Br^-). При этом

$$x_2 + x_4 = C,$$

где C — полная концентрация церия в системе.

Реакция (I) [7] рассматривается как простая автокаталитическая реакция, скорость которой пропорциональна концентрации Ce^{3+}. Коэффициент k_1 пропорционален концентрации $KBrO_3$; Br^- (x_3) рассматривается как катализатор распада активных частиц (x_1), т. е. отрицательный катализатор реакции (I). Br^- исчезает из системы в реакции распада первого порядка и пропорционален концентрации восстановителя. Численное значение коэффициента k_2 определено экспериментально в независимом опыте.

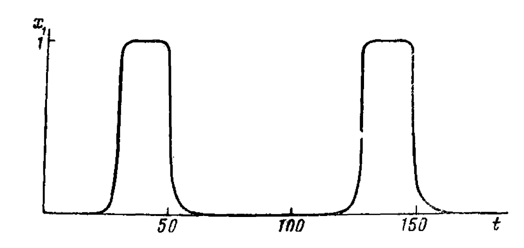


Рис. 2. Машинное решение системы (13)

$x_1 + x_2 + x_3 = 1$; $x_1^{\text{нач}} = 1 \cdot 10^{-7}$, $x_2^{\text{нач}} = x_3^{\text{нач}} = 5 \cdot 10^{-8}$; $x_1^{\min} = 10^{-14}$; $T = 102$

Исследование системы (12) было произведено с помощью ЭВМ. Зависимости частоты и амплитуды колебаний от соответствующих параметров системы (12) были сопоставлены с экспериментально полученными зависимостями этих характеристик от концентраций восстановителя, окислителя и катализатора и от скорости постоянного притока ингибитора извне. Получено хорошее качественное и удовлетворительное количественное соответствие зависимостей характеристик колебаний от существенных параметров системы.

3. Количество химических колебательных систем, полученных нами предлагаемым здесь методом, а также их разнообразие весьма велики, даже если в качестве исходных брать системы не выше четвертого порядка с квадратичными полиномами в правых частях. До сих пор не удалось провести сколько-нибудь приемлемой их классификации.

Приведем три наиболее элементарные системы такого типа (для простоты все $k_i = 1$):

1.
$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= x_1x_3 - x_1x_2 \\ \dot{x}_2 &= x_1x_2 - x_2x_3 \\ \dot{x}_3 &= -x_1x_3 + x_2x_3. \end{aligned} \tag{13}$$

Машинное решение системы (13) показано на рис. 2.

2.
$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= x_1x_2 - x_1x_3 \\ \dot{x}_2 &= -x_1x_2 + x_1 - x_2 \\ \dot{x}_3 &= x_1x_2 - x_3. \end{aligned} \tag{14}$$

3.

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= x_3 - x_1x_4 \\ \dot{x}_2 &= x_1x_2 - x_2x_3 \\ \dot{x}_3 &= -x_2x_3 + x_1x_4 \\ \dot{x}_4 &= x_2x_3 - x_1x_4. \end{aligned} \tag{15}$$

* * *

Авторы благодарят А. М. Молчанова и С. Э. Шноля за интерес к работе и плодотворные дискуссии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бенсон С.* Основы химической кинетики. Изд-во «Мир», 1964.
2. *Корзухин М. Д., Жаботинский А. М.* Сб. «Молекулярная биофизика», Изд-во «Наука», 1965, стр. 52.
3. *Гудвин Б.* Временная организация клетки. Изд-во «Мир», 1966.
4. *Моно Ж., Жакоб Ф.* Сб. «Регуляторные механизмы клетки». Изд-во «Мир», 1964, стр. 489.
5. *Корзухин М. Д.* Настоящий сборник, стр. 231.
6. *Корзухин М. Д.* Настоящий сборник, стр. 242.
7. *Жаботинский А. М.* Докл. АН СССР, 1964, 157, 392.
8. *Heinmets F.* In: «Electronic aspects of biochemistry». London — N. Y., 1964, p. 415.

II. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КИНЕТИКИ ГОМОГЕННЫХ ХИМИЧЕСКИХ СИСТЕМ

М. Д. КОРЗУХИН

Институт прикладной математики АН СССР, Москва

Введение

В этой статье мы докажем теорему, согласно которой всегда можно построить систему кинетических химических уравнений (подчиняющихся закону действующих масс), поведение которой сколь угодно точно совпадает с поведением любой заданной системы

$$\dot{x}_i = A_i(x), \tag{1}$$

где $A_i(x)$ — любые полиномы с целыми неотрицательными степенями. Правые части такого вида позволяют эффективно моделировать практически любое заданное поведение. Имея такую теорему, мы тем самым существенно расширяем возможности моделирования гомогенных химических систем.

План нашего изложения таков: в части I мы обсудим постановку задачи — какие системы уравнений имеет смысл считать

химическими, а в части II дадим чисто формальное доказательство теоремы.

ЧАСТЬ I

1. *Рассмотрим систему уравнений с правыми частями следующего вида*:

$$\dot{n}_i = \beta_i^k n_k + \gamma_i^{kl} n_k n_l. \qquad (2)$$

Как известно, кинетические уравнения для гомогенной химической системы принадлежат к классу (2), если ограничиться двойными столкновениями [1, 2]. Будем интерпретировать переменные системы (2) как концентрации. Прежде всего для этого необходимо, чтобы выполнялось неравенство

$$n_i(t) \geqslant 0.$$

Это условие накладывает определенные ограничения на знаки коэффициентов β_i^k, γ_i^{kl} в формуле (2). Действительно, чтобы n_i не перешло границ положительного квадранта, надо, чтобы при $n_i \to +0$ выполнялось также $\dot{n}_i \geqslant 0$ при любых значениях всех прочих переменных. Для этого коэффициенты β_i^k, γ_i^{kl} должны удовлетворять неравенствам

$$\beta_i^k \geqslant 0, \quad \gamma_i^{kl} \geqslant 0, \quad i \neq k, \quad i \neq l; \qquad (3)$$

при этом знаки коэффициентов β_i^i, γ_i^{il}, γ_i^{ii} могут быть любыми. Если нарушается хотя бы одно из неравенств (3), то всегда можно подобрать такие начальные значения $n_k(0) \geqslant 0$, при которых $n_i(t)$ станет отрицательным.

Допустим далее, что выполняются неравенства

$$\beta_i^i \leqslant 0, \quad \gamma_i^{il} \leqslant 0, \quad \gamma_i^{ii} \leqslant 0. \qquad (4)$$

Мы запрещаем тем самым наличие в правых частях системы (2) автокаталитических членов[1]. Такие члены не интерпретируются в терминах одного элементарного акта соударения и могут быть получены из системы (2) лишь некоторым предельным переходом (см. [3]).

2. *Теперь обсудим условия, накладываемые на величины коэффициентов* β_i^k, γ_i^{kl}, которые должны выполняться, чтобы система (2) интерпретировалась химически. Пусть n_i — концентрации молекул. Тогда реакции мономолекулярного распада

$$n_1 \to n_2 + \cdots + n_p$$

[1] В химической кинетике члены вида $\dot{x} = kx$, $\dot{x} = kxy$, $\dot{x} = kx^2$ при $k > 0$ принято называть автокаталитическими.

в системе (2) должен соответствовать столбец вида ($k > 0$):

$$\begin{aligned} \dot{n}_1 &= -kn_1, \\ \dot{n}_2 &= \quad kn_1, \\ &\dots\dots \\ \dot{n}_p &= \quad kn_1 \end{aligned}$$

с равными по модулю коэффициентами во всех уравнениях (одна молекула n_1 при распаде дает одну молекулу n_2, одну молекулу n_3 и т. д.). Если же мы имеем реакцию

$$n_1 \to r_2 n_2 + \ldots + r_p n_p,$$

где $r_k = 0, 1, 2\ldots$, то в столбце, соответствующем этой реакции, коэффициенты будут кратными

$$\begin{aligned} \dot{n}_1 &= -kn_1, \\ \dot{n}_2 &= r_2 k n_1, \\ &\dots\dots \\ \dot{n}_p &= r_p k n_1. \end{aligned} \qquad (5)$$

Аналогично бимолекулярной реакции

$$n_1 + n_2 \to r_3 n_3 + \ldots + r_p n_p$$

в системе (2) должен соответствовать столбец вида ($k > 0$)

$$\begin{aligned} \dot{n}_1 &= -kn_1 n_2, \\ \dot{n}_2 &= -kn_1 n_2, \\ \dot{n}_3 &= r_3 k n_1 n_2, \\ &\dots\dots\dots \\ \dot{n}_p &= r_p k n_1 n_2. \end{aligned} \qquad (6)$$

3. *Напомним еще об одном ограничении*, которому должна подчиняться закрытая химическая система: должны найтись такие μ_i (молекулярные веса), чтобы $\Sigma \mu_i \dot{n}_i = 0$, или $\Sigma \mu_i n_i = \text{const}$ (закон сохранения массы). Для написанной наугад системы реакций таких постоянных, вообще говоря, не существует. Эту трудность легко обойти: всегда можно формально расширить систему, введя резервуар из молекул нужных молекулярных весов. Как следует из построений части II, мы, не ограничивая общности, можем рассматривать лишь реакции типа

$$n_1 \rightleftarrows n_2 + n_3, \quad n_1 + n_2 \to n_3 + n_4,$$

так что в столбцах типа (5) и (6) будут стоять соответственно только три и четыре члена. В итоге имеем следующее определение.

4. *Определение I.* Химической системой называется система

$$\dot{n}_i = \beta_i^k n_k + \gamma_i^{kl} n_k n_l, \qquad (2)$$

имеющая линейный интеграл

$$\sum \mu_i n_i = \text{const} \tag{7}$$

(и рассматриваемая при $n_i \geqslant 0$), коэффициенты которой подчиняются условиям

$$\beta_i^k = \begin{cases} 0 \\ |\beta_k^k| \end{cases}; \quad \gamma_i^{kl} = \begin{cases} 0 \\ |\gamma_k^{kl}| \end{cases}; \quad \gamma_k^{kl} = \gamma_l^{lk}, \tag{8}$$

$\beta_k^k \leqslant 0, \ \gamma_k^{kl} \leqslant 0.$

Часть II

1. *Перейдем к построению химической системы.* Пусть дана система (1)

$$\dot{x}_i = A_i(x) \quad (i = 1, \ldots, p),$$

где $A_i(x)$ — произвольные полиномы с целыми неотрицательными степенями. Рассмотрим квадрант $x_i \geqslant 0$. Разобьем все члены (1)

$$a_{ik}(x) = b_{ik} x_1^{\alpha_{ik}^1} x_2^{\alpha_{ik}^2} \ldots x_p^{\alpha_{ik}^p}, \quad A_i(x) = \sum_k a_{ik}(x)$$

на два типа:

1) $b_{ik} > 0$ и 2) $b_{ik} < 0$.

Вместо каждого такого члена напишем систему дополнительных переменных u, w, z, v (переменные, соответствующие x_i, обозначим n_i; $\varkappa = \frac{1}{\varepsilon}$ — некоторый параметр; $B_{ik} = |b_{ik}|$):

1. $b_{ik} > 0$

$$\dot{x}_i = b_{ik} x_1^{\alpha_{ik}^1} \ldots x_p^{\alpha_{ik}^p} \to \left(\sum \alpha_{ik}^s = f \geqslant 2 \right) \quad \begin{cases} \dot{n}_i = \varkappa u, \\ \dot{u} = -\varkappa u + \varkappa z_1 n_j, \\ \dot{z}_1 = -\varkappa z_1 n_j + \varkappa v_1 - \varkappa z_1 + \varkappa z_2 n_k, \\ \dot{v}_1 = \varkappa z_1 n_j - \varkappa v_1, \\ \ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots \\ \dot{z}_f = -\varkappa z_f n_l + \varkappa v_f - \varkappa z_f + B_{ik} n_m, \\ \dot{v}_f = \varkappa z_f n_l - \varkappa v_f. \end{cases}$$

2. $b_{ik} < 0$

$$\dot{x}_i = b_{ik} x_1^{\alpha_{ik}^1} \ldots x_p^{\alpha_{ik}^p} \to \left(\sum_s \alpha_{ik}^s = f \geqslant 2 \right) \quad \begin{cases} \dot{n}_i = -\varkappa n_i w, \\ \dot{w} = -\varkappa n_i w + \varkappa z_1 n_j, \\ \dot{z}_1 = -\varkappa z_1 n_j + \varkappa v_1 - \varkappa z_1 + \varkappa z_2 n_k, \\ \dot{v}_1 = \varkappa z_1 n_j - \varkappa v_1, \\ \ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots \\ \dot{z}_f = -\varkappa z_f n_l + \varkappa v_f - \varkappa z_f + B_{ik} n_m, \\ \dot{v}_f = \varkappa z_f n_l - \varkappa v_f. \end{cases}$$

Случай $f = 0$, или $f = 1$ будет разобран ниже. Дополнительные переменные введены так, чтобы, если формально положить $\dot{u} = \dot{w} = \dot{z} = \dot{v} = 0$, иметь после исключения u, w, z, v

$$\dot{n}_i = b_{ik} n_1^{\overset{1}{\alpha}_{ik}} n_2^{\overset{2}{\alpha}_{ik}} \ldots n_p^{\overset{p}{\alpha}_{ik}}.$$

Допишем в $\dot{n}_i$ все члены вида ($-\alpha n_i z_k$ и $-B_{jl} n_l$), которые встречаются в правых частях $\dot{u}$, $\dot{w}$, $\dot{z}$, $\dot{v}$. Эти члены должны присутствовать в $\dot{n}_i$, чтобы искомая система удовлетворяла условиям (8). Допишем в $\dot{n}_i$ также все члены вида αv_j, если в $\dot{v}_j$ стоит $\alpha n_i z_k$.

Введем на каждую переменную n_i одну переменную y_i:

$$\dot{y}_i = -\alpha y_i + n_i \sum_{j'l'} B_{j'l'}.$$

Здесь $n_i \sum\limits_{j'l'} B_{j'l'}$ — сумма всех членов вида $B_{jl} n_i$, добавленных к $\dot{n}_i$. И, наконец, напишем в $\dot{n}_i$ член αy_i. Полученная система имеет вид

$$\begin{aligned}
\dot{n}_i = \; & \alpha \sum_{r'} u_{ir'} - \alpha n_i \sum_{r'} w_{ir'} - \alpha n_i \sum_{j'r's'} z_{j'r's'} + \alpha \sum_{j'r's'} v_{j'r's'} - n_i \sum_{j'l'} B_{j'l'} + \alpha y_i, \\
& \dot{u}_{ik} = -\alpha u_{ik} + \alpha n_\alpha z_{ik1}, \\
& \dot{w}_{il} = -\alpha n_i w_{il} + \alpha n_\beta z_{il1}, \\
& \dot{z}_{its} = -\alpha n_\gamma z_{its} + \alpha v_{its} - \alpha z_{its} + \alpha n_\delta z_{its+1}, \\
& \dot{v}_{its} = \alpha n_\gamma z_{its} - \alpha v_{its}, \\
& \dot{z}_{itf} = -\alpha n_\mu z_{itf} + \alpha v_{itf} - \alpha z_{itf} + B_{im} n_\nu, \\
& \dot{y}_i = -\alpha y_i + n_i \sum_{j'l'} B_{j'l'}.
\end{aligned} \qquad (9)$$

Для дополнительных переменных здесь введена следующая система индексов: первый индекс совпадает с индексом переменной n, второй обозначает номер члена a_{ik} в x_i, третий обозначает номер переменных z, v, относящихся к данному члену, а последняя пара переменных z, v имеет индекс f; греческие индексы пробегают произвольные значения $1, \ldots, p$, точнее, эти значения соответствуют конкретному виду (1); построение сумм в n_i, $\dot{y}_i$ объяснено выше.

В случае $f = 0$ или $f = 1$, т. е. когда $\dot{x}_i = b_{ik} + \ldots$ или $\dot{x}_i = b_{ik} x_j + \ldots$, правые части для $\dot{u}_{ik}$ и $\dot{w}_{il}$ несколько изменяются, а переменные z и v для этих членов вводить не надо:

$$\begin{aligned}
1)\ f = 0\ \ & b_{ik} > 0 \to \dot{u}_{ik} = -\alpha u_{ik} + B_{ik}, \\
& b_{ik} < 0 \to \dot{w}_{ik} = -\alpha n_i w_{ik} + B_{ik}, \\
2)\ f = 1\ \ & b_{ik} > 0 \to \dot{u}_{ik} = -\alpha u_{ik} + B_{ik} n_j, \\
& b_{ik} < 0 \to \dot{w}_{ik} = -\alpha n_i w_{ik} + B_{ik} n_j;
\end{aligned}$$

Расширенная таким образом система (9) примет вид

$$\left\{\begin{array}{ll} \dot n_i = & \alpha\sum_{r'} u_{ir} - \alpha n_i \sum_{r'} u_{ir'} - \alpha n_i \sum_{j'r's'} z_{j'r's'} + \\ & + \alpha \sum_{j'r's'} v_{j'r's'} - n_i \sum_{j'l'} B_{j'l'} + \alpha y_i, \\ \dot u_{ik} = & -\alpha u_{ik} + S_{ik}(z, n), \\ \dot w_{il} = & -\alpha n_i w_{il} + P_{il}(z, n), \\ \dot z_{its} = & -\alpha n_\gamma z_{its} + \alpha v_{its} - \alpha z_{ist} \qquad T_{ist}(z, n), \\ \dot v_{its} = & \alpha n_\gamma z_{its} - \alpha v_{its}, \\ \dot y_i = & -\alpha y_i + n_i \sum_{j'l'} B_{j'l'}. \end{array}\right. \tag{10}$$

Здесь

$$P_{ik}(z, n) = S_{ik}(z, n) = \begin{cases} B_{ik} & f = 0 \\ B_{ik} n_\alpha, & f = 1; \\ \alpha n_\beta z_{ik1}, & f \geqslant 2 \end{cases} \quad T_{its}(z, n) = \begin{cases} \alpha n_\delta z_{its+1}, & s < f \\ B_{im} n_\nu, & s = f. \end{cases}$$

При $\dot u_{ik} = \ldots = \dot y_i = 0$ имеем $\dot n_i = A_i(n)$.

Система (10) имеет вид (2) и удовлетворяет условию (8).

2. Проведем теперь последний шаг построения химической системы, соответствующей системе (1),— введем резервуарные переменные R, p так, чтобы итоговая система удовлетворяла условию (7).

Система дополнительных переменных, соответствующая члену первого типа в системе (1), имеет следующий вид (мы опускаем все ненужные нам индексы и берем пока общий случай $f \geqslant 2$):

$$\begin{array}{lll} 1.\ \dot n_i = & \alpha u & + \cdots + \alpha y_i + \cdots, \\ \dot u = & -\alpha u & + \alpha z_1 n_{\beta_1}, \\ \dot z_1 = & & -\alpha z_1 n_{\beta_1} + \alpha v_1 - \alpha z_1 + \alpha z_2 n_{\beta_2}, \\ \dot v_1 = & & \alpha z_1 n_{\beta_1} - \alpha v_1, \\ \cdots & \cdots & \cdots \\ \dot z_f = & -\alpha z_f n_{\beta_f} + \alpha v_f & - \alpha z_f + B_{ik} n_{\beta_0}, \\ \dot v_f = & \alpha z_f n_{\beta_f} - \alpha v_f, & \\ \dot y_i = & -\alpha y_i & + n \sum_{j'l'} B_{j'l'}. \end{array} \tag{11}$$

Этим уравнениям соответствует система реакций, которую мы выпишем, сразу введя нужные резервуарные переменные

$$\begin{array}{lll} R_0 + n_{\beta_0} \to z_f + y_{\beta_0}, & z_1 + n_{\beta_1} \to v_1 + u, & y_i \to n_i, \\ z_f + n_{\beta_f} \to v_f + z_{f-1}, & R_1 + v_1 \to z_1 + n_{\beta_1}, & z_1 \to p_1, \\ \cdots & \cdots & \cdots \\ R_f + v_f \to z_f + n_{\beta_f}, & (R+)\,u \to n_i\,(+\,p), & z_f \to p_f. \\ \cdots & \cdots & \cdots \end{array} \tag{12}$$

Остановимся на самом простом наборе молекулярных весов, удовлетворяющих реакциям (12)

$$\mu_{v_k} = \mu_{z_k} = \mu_{n_{\beta_{k+1}}}, \quad \mu_{R_i} = \mu_{n_{\beta_i}} = \mu_{y_{\beta_i}},$$
$$k = 1, \ldots, f-1 \qquad i = 1, \ldots, p$$
$$\mu_{z_f} = \mu_{R_0}, \quad \mu_p = \mu_{z_i}, \tag{13}$$
$$\mu_u = \mu_{n_{\beta_1}} \tag{14}$$

В последней реакции скобки означают, что надо ввести переменную R, если $\mu_u < \mu_{n_i}$ и переменную p, если $\mu_u > \mu_{n_i}$

2. Для членов второго типа имеем:

$$\begin{aligned}
\dot{n}_i &= -\alpha n_i w + \cdots + \alpha y_i + \cdots,\\
\dot{w} &= -\alpha n_i w + \alpha z_1 n_{\beta_1},\\
\dot{z}_1 &= \qquad -\alpha z_1 n_{\beta_1} + \alpha v_1 - \alpha z_1 + \alpha z_2 n_{\beta_2},\\
\dot{v}_1 &= \qquad \alpha z_1 n_{\beta_1} - \alpha v_1,\\
&\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\\
\dot{z}_f &= -\alpha z_f n_{\beta_f} + \alpha v_f - \alpha z_f + B_{ik} n_{\beta_0},\\
\dot{v}_f &= \alpha z_f n_{\beta_f} - \alpha v_f,\\
\dot{y}_i &= -\alpha y_i \quad + n_i \sum_{j'l'} B_{j'l'}.
\end{aligned} \tag{15}$$

Соответствующая система реакций, за исключением одной

$$n_i + w \to p,$$

идентична предыдущей системе. Для молекулярных весов будем иметь кроме равенств (13)

$$\mu_w = \mu_{n_{\beta_1}}; \quad \mu_p = \mu_{n_i} + \mu_w. \tag{16}$$

Теперь видно, что для каждой системы реакций, соответствующей любому члену $a_{ik}(x)$ в системе (1), существуют молекулярные веса, определяемые равенствами (13) и, кроме того, в зависимости от знака члена $a_{ik}(x)$ равенствами (14) или (16). Набор $\mu_{n_{\beta_i}} (= \mu_{y_{\beta_i}})$ является, очевидно, универсальным для всех систем реакций; для сокращения числа переменных можно сделать также универсальным набор μ_{R_i}, тогда число переменных R_i будет равно числу переменных n_i (или y_i). Укажем теперь на небольшие изменения, возникающие в случае $f = 0$ или $f = 1$. Исходные уравнения, соответствующие системе реакций, и искомые молекулярные веса будут следующими:

$$1. \; f = 0, \; b_{ik} > 0 \begin{cases} \dot{n}_i = \quad \alpha u + \cdots, \\ \dot{u} = -\alpha u + B_{ik}. \end{cases}$$

$$R \to u,\ u \to n_i,\ \mu_R = \mu_u = \mu_{n_i}.$$

$$b_{ik} < 0 \begin{cases} \dot{n}_i = -\alpha n_i w + \cdots, \\ \dot{w} = -\alpha n_i w + B_{ik}. \end{cases}$$

$$R \to w,\ n_i + w \to p,\ \mu_R = \mu_w,\ \mu_p = \mu_{n_i} + \mu_w.$$

$$2.\ f = 1,\quad b_{ik} > 0 \begin{cases} \dot{n}_i = \quad \alpha u + \cdots, \\ \dot{u} = -\alpha u + B_{ik} n_j. \end{cases}$$

$$R + n_j \to u + y_j,\ u \to n_i.$$

Так как мы уже выбрали $\mu_{n_j} = \mu_{y_j}$, то $\mu_R = \mu_u = \mu_{n_i}$;

$$b_{ik} < 0 \begin{cases} \dot{n}_i = -\alpha n_i w, \\ \dot{w} = -\alpha n_i w + B_{ik} n_j, \end{cases}$$

$$R + n_j \to w + y_j,\ n_i + w \to p,$$

$$\mu_w = \mu_R,\ \mu_p = \mu_{n_i} + \mu_w.$$

Выпишем теперь полную систему уравнений с резервуарными переменными — итоговую химическую систему, подчиняющуюся условиям (7), (8) и построенную по заданной системе (1):

$$\begin{cases} \dot{n}_i = \quad \sum\limits_{r'} R^1_{ir'} u_{ir'} - \alpha n_i \sum\limits_{r'} w_{ir'} - \alpha n_i \sum\limits_{j'r's'} z_{j'r's'} + \sum\limits_{j'r's'} R_{j'r's'} v_{j'r's'} - \\ - \dfrac{n_i}{\alpha} \sum\limits_{j'l'} R^2_{j'l'} + \alpha y_i, \\ \dot{u}_{ik} = -Q_{ik}(u, R) + S_{ik}(R, z, n), \\ \dot{w}_{il} = -\alpha n_i w_{il} + P_{il}(R, z, n), \\ \dot{z}_{its} = -\alpha n_\gamma z_{its} + R_{its} v_{its} - \alpha z_{its} + T_{its}(R, z, n), \\ \dot{v}_{i's} = \quad \alpha n_\gamma z_{its} - R_{its} v_{its}, \\ \dot{y}_i = -\alpha y_i + \dfrac{n_i}{\alpha} \sum\limits_{j'l'} R^2_{j'l'}, \quad \dot{R}_{its} = -R_{its} v_{its}, \\ \dot{R}^1_{ik} = -R^1_{ik} u_{ik},\ \dot{R}^2_{jl} = -\dfrac{n_i}{\alpha} R^2_{jl},\ \dot{R}^3_{ik} = -\dfrac{1}{\alpha} R^3_{ik}, \\ \dot{p}^1_{ik} = \alpha u_{ik},\ \dot{p}^2_{il} = \alpha n_i w_{il},\ \dot{p}_{its} = \alpha z_{its}. \end{cases} \qquad (17)$$

Здесь

$$Q_{ik}(u, R) = \begin{cases} \alpha u_{ik} \ (\mu_{u_{ik}} > \mu_{n_i}) \\ R^1_{ik} u_{ik} (\mu_{u_{ik}} < \mu_{n_i}) \end{cases};\ S_{ik}(R, z, n) = P_{ik}(R, z, n) =$$

$$= \begin{cases} \dfrac{1}{\alpha} R^3_{ik} & (f = 0) \\ \dfrac{1}{\alpha} n_\beta R^2_{ik} & (f = 1); \\ \alpha n_\beta z_{ik1} & (f \geqslant 2) \end{cases} \qquad T_{its}(R, z, n) = \begin{cases} \alpha n_\nu z_{its+1} \ (s > f) \\ \dfrac{1}{\alpha} n_\nu R^2_{jl} \ (s = f) \end{cases}.$$

3. Теперь докажем, что при определенных условиях в системе (17) можно сделать предельный переход $\alpha \to \infty$ $(\varepsilon \to 0)$ и получить

$$n_i(t) = x_i(t) + O(\varepsilon). \tag{18}$$

Тем самым мы получим, что переменные n_i химической системы (17) ведут себя так же, как и переменные x_i системы (1).

Сделаем в (17) следующую замену переменных:

$$u = \varepsilon\tilde{u},\ w = \varepsilon\tilde{w},\ z = \varepsilon\tilde{z},\ v = \varepsilon\tilde{v},\ y = \varepsilon\tilde{y},\ R = \frac{1}{\varepsilon} r; \tag{19}$$

положим также $\alpha = \dfrac{1}{\varepsilon}$.

Система примет вид:

$$\left\{\begin{aligned}
\dot{n}_i &= \sum_{r'} r^1_{ir'}\tilde{u}_{ir'} - n_i \sum_{r'} \tilde{w}_{ir'} - n_i \sum_{j'r's'} \tilde{z}_{j'r's'} + \sum_{j'r's'} r_{j'r's'}\tilde{v}_{j'r's'} - \\
&- n_i \sum_{j'l'} r^2_{j'l'} + \tilde{y}_i, \\
\varepsilon\dot{\tilde{u}}_{ik} &= -Q_{ik}(r, \tilde{v}) + S_{ik}(r, \tilde{z}, n), \\
\varepsilon\dot{\tilde{w}}_{il} &= -n_i\tilde{w}_{il} + P_{il}(r, \tilde{z}, n), \\
\varepsilon\dot{\tilde{z}}_{its} &= -n_\gamma\tilde{z}_{its} + r_{its}\tilde{v}_{its} - \tilde{z}_{its} + T_{its}(r, \tilde{z}, n), \\
\varepsilon\dot{\tilde{v}}_{its} &= n_\gamma z_{its} - r_{its}\tilde{v}_{its}, \\
\varepsilon\dot{\tilde{y}}_i &= -\tilde{y}_i + \sum_{j'l'} r^2_{j'l'}, \\
\dot{r}^1_{ik} &= -\varepsilon r^1_{ik}\tilde{u}_{ik},\ \dot{r}^2_{jl} = -\varepsilon r^2_{jl} n_i,\ \dot{r}^3_{ik} = -\varepsilon r^3_{ik},\ \dot{r}_{its} = -\varepsilon r_{its}\tilde{v}_{its}, \\
\dot{p}^1_{ik} &= \tilde{u}_{ik},\ \dot{p}^2_{il} = n_i\tilde{w}_{il},\ \dot{p}_{its} = \tilde{z}_{its}.
\end{aligned}\right. \tag{20}$$

Здесь

$$Q_{ik}(r, \tilde{u}) = \begin{cases} \tilde{u}_{ik} & (\mu_{u_{ik}} > \mu_{n_i}) \\ r^1_{ik}\tilde{u}_{ik} & (\mu_{u_{ik}} < \mu_{n_i}) \end{cases};\quad S_{ik}(r, \tilde{z}, n) = P_{ik}(r, \tilde{z}, n) =$$

$$= \begin{cases} r^3_{ik} & (f = 0) \\ n_\beta r^2_{ik} & (f = 1) \\ n_\beta\tilde{z}_{ik1} & (f \geqslant 2) \end{cases};\quad T_{its}(r, \tilde{z}, n) = \begin{cases} n_\nu\tilde{z}_{its+1} & (s < f) \\ n_\nu r^2_{jl} & (s = f) \end{cases}.$$

Мы хотим применить к системе (20) общую теорему о переходе к пределу в системах, содержащих малый параметр при части производных [4]. Для этого надо рассмотреть в данном случае единственный корень присоединенной системы и установить, при каких значениях n и r, если их считать параметрами, этот корень устойчив.

Поскольку системы переменных $\tilde{u}$, $\tilde{w}$, $\tilde{z}$, $\tilde{v}$, относящихся к данному члену $a_{ik}(x)$ в системе (1), независимы, нам достаточно

исследовать две такие системы, соответствующие двум типам членов в системе (1).

Введем новый масштаб времени $\tau = \frac{1}{\varepsilon} t$.

1. Система первого типа: $b_{ik} > 0$; все n_j обозначены через n, а $r_{jk,l}^{m}$ через r.

$$\left\{\begin{array}{l} \dot{\tilde{u}} = -r\tilde{u} + n\tilde{z}_1, \\ \dot{\tilde{z}}_1 = \qquad -n\tilde{z}_1 + r\tilde{v}_1 - \tilde{z}_1 + n\tilde{z}_2, \\ \dot{\tilde{v}}_1 = \qquad n\tilde{z}_1 - r\tilde{v}_1, \\ \cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots \\ \dot{\tilde{z}}_f = -n\tilde{z}_f + r\tilde{v}_f - \tilde{z}_f + nr, \\ \dot{\tilde{v}}_f = \quad n\tilde{z}_f - r\tilde{v}_f \end{array}\right. \qquad (21)$$

(мы взяли здесь случай реакции $R + u \to n$; случай $u \to n + p$, с точки зрения исследования устойчивости, сводится к замене r в $\dot{\tilde{u}}$ единицей). Матрица коэффициентов линейной системы (21) имеет вид

$$\begin{vmatrix} -r & n & 0 & & & & \\ 0 & -n-1 & r & n & & & \\ & n & -r & 0 & & & \\ & & & \ddots & & & \\ & & & & n & & 0 \\ & & & & -n-1 & & r \\ & & & & n & & -r \end{vmatrix} = C_{ik}.$$

Ее элементы $C_{2j,2j+2} = n$, как нетрудно видеть, не используются при построении коэффициентов векового уравнения, т. е. при вычислении главных миноров C_{ik}. Это значит, что вековое уравнение матрицы C_{ik} совпадает с вековым уравнением матрицы

$$\begin{vmatrix} -r & 0 & & & & & & \\ 0 & -n-1 & r & & & & & \\ & n & -r & & & & & \\ & & & -n-1 & r & & & \\ & & & n & -r & & & \\ & & & & & \ddots & & \\ & & & & & & -n-1 & r \\ & & & & & & n & -r \end{vmatrix} = D_{ik}.$$

Матрица D_{ik} — прямая сумма матриц

$$d_0 = |-r|, \quad d_l = \begin{vmatrix} -n-1 & r \\ n & -r \end{vmatrix} \quad (l = 1, \ldots),$$

т. е. вековое уравнение для C_{ik} является произведением

$$F(\lambda)=\prod_s (r+\lambda_0)\,[\lambda_s^2+(n+r+1)\lambda_s+r]=0.$$

Корни λ_{1s}, λ_{2s} отрицательны и конечны при конечных n и r и при

$$\begin{aligned}
&n\to 0 \quad \lambda_1\to -1,\ \lambda_2\to -r,\\
&n\to \infty \quad \lambda_1\to -0,\ \lambda_2\to -n,\\
&r\to 0 \quad \lambda_1\to -0,\ \lambda_2\to -n-1,\\
&r\to \infty \quad \lambda_1\to -0,\ \lambda_2\to r.
\end{aligned}$$

2. Система второго типа

$$\left\{\begin{aligned}
&\dot{\tilde{w}} = -n\tilde{w}+n\tilde{z}_1,\\
&\dots\dots\dots\dots\dots\\
&\dot{\tilde{z}}_f = -n\tilde{z}_f+r\tilde{v}_f-\tilde{z}_f+nr,\\
&\dot{\tilde{v}}_f = \quad n\tilde{z}_f-r\tilde{v}_f.
\end{aligned}\right. \tag{22}$$

Здесь корни векового уравнения λ_{1s}, λ_{2s} такие же, как и в случае 1, а $\lambda_0=-n$.

Корень уравнения $\dot{\tilde{y}}=0$, $\tilde{y}=n\sum_{jl'} r_{j'l'}^2$, очевидно, всегда устойчив. Для случаев $f=0$ или $f=1$ будем иметь

$$\begin{aligned}
&b_{ik}>0,\ \lambda_0=\begin{cases}-1 & Q_{ik}=\tilde{u}_{ik},\\ -r & Q_{ik}=r'_{ik}\tilde{u}_{ik},\end{cases}\\
&b_{ik}<0,\ \lambda_0=-n.
\end{aligned}$$

Итак, для полной присоединенной системы, соответствующей системе (20), имеем результат: положение равновесия присоединенной системы устойчиво при

$$k_1<n<k_2 \text{ и } k_3<r<k_4,$$

где k_1, k_2, k_3, k_4 — произвольные, положительные и не зависящие от ε константы.

Выберем такие начальные значения $\tilde{u}(0)$, $\tilde{w}(0)$, $\tilde{z}(0)$, $v(0)$, $\tilde{y}(0)$, чтобы за время установления равновесия в присоединенной системе, т. е. за $t\sim\varepsilon$, переменные n_i изменились на величину порядка ε. Для этого надо, чтобы $\tilde{u}(0),\dots,\tilde{y}(0)$ были ограничены сверху некоторой конечной константой. Это значит, что для первоначальных переменных $u,\dots,y$ начальные условия должны быть порядка ε, т. е. близки к их положениям равновесия.

Для резервуарных переменных возьмем начальные значения

$$r_{jl}^2(0)=B_{jl},\qquad r_{ik}^3(0)=B_{ik},$$

остальные r, p — любые, а $x_i(0) = n_i(0)$. Перейдем в системе (20) к пределу $\varepsilon \to 0$ при перечисленных выше условиях. Из общих теорем о переходе к пределу в такого рода системах (см., например [4]) известно, что существует

$$\lim_{\varepsilon \to 0} n_i(t) = x_i(t)$$

(т. е. $n_i(t) = x_i(t) + O(\varepsilon)$), где $0 \leqslant t \leqslant T$; T — любая не зависящая от ε константа. Итак, имеем теорему.

Теорема I. Для системы (1)

$$\dot{x}_i = A_i(x),$$

где $A_i(x)$ — любые полиномы с целыми неотрицательными степенями, всегда существует такая химическая система (17), что $x_i(t) = n_i(t) + O(\varepsilon)$ при $\varepsilon \to 0$ и при следующих условиях: 1) $0 \leqslant t \leqslant T$; 2) $x_i(0) = n_i(0)$; 3) $u(0) \sim w(0) \sim z(0) \sim v(0) \sim y(0) \sim \varepsilon$; 4) $k_1 < n_i(t) < k_2$, $k_3/\varepsilon < R_{ijk}^m(t) < k_4/\varepsilon$. Здесь T, k_1, k_2, k_3, k_4—любые положительные постоянные, не зависящие от ε.

Недостатки теоремы I, а также вопросы применения ее к конкретным задачам мы обсудим в следующей статье. Там же будут указаны варианты теоремы I, более удобные в некоторых частных случаях.

* * *

Автор глубоко признателен А. М. Жаботинскому, А. М. Молчанову и Э. Э. Шнолю за плодотворные дискуссии, а также А. М. Молчанову за постановку задачи.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бенсон С.* Основы химической кинетики. Изд-во «Мир», 1964.
2. *Кондратьев В. Н.* Кинетика химических газовых реакций. Изд-во АН СССР, 1958.
3. *Корзухин М. Д. Жаботинский А. М.* Сб. «Молекулярная биофизика», Изд-во «Наука», 1965, стр. 52.
4. *Тихонов А. Н.* Математический сборник, 1952, 31, 575.

III. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КИНЕТИКИ ГОМОГЕННЫХ ХИМИЧЕСКИХ СИСТЕМ

М. Д. КОРЗУХИН

Институт прикладной математики АН СССР, Москва

В этой статье продолжим обсуждение метода моделирования химических систем, предложенного автором совместно с А. М. Жаботинским [2, 3].

Обсуждение результата основной теоремы и улучшение его для частного случая

Для связности изложения напомним здесь коротко общую схему метода. По заданной нехимической системе

$$\dot{x}_i = A_i(x) \quad i = 1, \ldots, p \tag{1}$$

строится химическая система, вообще говоря, много большего числа переменных

$$\dot{m}_k = P_k(m, \varepsilon) \quad k = 1, \ldots, q. \tag{2}$$

При $\varepsilon \to 0$ первые p переменных m_k асимптотически совпадают с переменными x_i, т. е.

$$\lim_{\varepsilon \to 0} m_i(t) = x_i(t) \quad i = 1, \ldots, p. \tag{3}$$

Что происходит с остальными переменными $m_{p+1}, \ldots, m_q$, для нас сейчас не важно.

В работе [3] построена химическая система (2) и произведен предельный переход (3) для случая, когда $A_i(x)$ в системе (1) — произвольные полиномы с целыми неотрицательными степенями (теорема I). Укажем основные недостатки этой теоремы.

1. Примененный в этой теореме способ построения системы (2) прост и удобен для доказательства. Однако плата за это — большое число переменных: для каждого члена в каждом из уравнений (1) мы строим свою систему дополнительных переменных. Для примера укажем, что если $A_i(x)$ — однородные полиномы степени k, а число переменных x есть p, то число переменных в соответствующей химической системе (2)

$$q \sim 4kp \frac{(p+k-1)!}{(p-1)!\,k!}. \tag{4}$$

Для случая $k = p$ это формула принимает вид

$$q \sim p^{3/2} 4^p. \tag{5}$$

2. Для выполнения равенства (3) в случае теоремы I необходимо, чтобы начальные значения всех дополнительных переменных были порядка ε, т. е. лежали в весьма малой области пространства переменных m_k.

3. Предельный переход (3) справедлив, если только переменные системы (1) положительны — $x_i(t) > c > 0$. Правда, с точки зрения моделирования, этот недостаток смягчается тем, что мы всегда можем заменой $x_i = x_i' - a_i$ перенести интересующие нас конечные области фазового пространства (1) в положительный квадрант.

Несомненно, что существует много возможностей для улучшения результата теоремы I как в общем случае, так и в различных частных случаях. Мы приведем здесь одну из соответствующих теорем — для случая, когда $A_i(x)$ в системе (1) являются произвольными полиномами второго порядка. Правые части такого вида являются еще достаточно богатым классом для моделирования реальных систем.

Теорема II. Пусть дана система

$$\dot{x}_i = B_i(x) \quad i = 1, \ldots, p, \tag{6}$$

где $B_i(x)$ — произвольные квадратичные полиномы. Тогда существует такая химическая система

$$\begin{aligned} \dot{R}_k &= S_k(R, n, \varepsilon), \\ \dot{n}_i &= N_i(R, n, z, v, \varepsilon), \\ \dot{z}_i &= Q_i(R, n, z, \varepsilon), \\ \dot{v}_i &= P_i(R, n, v, \varepsilon), \end{aligned} \tag{7}$$

что

$$\lim_{\varepsilon \to 0} n_i(t) = x_i(t) \tag{8}$$

при следующих условиях:

1) $\varepsilon \leqslant t \leqslant T$,
2) $x_i(0) = n_i(0) - z_i(0) + v_i(0)$,
3) $k_1 < x_i(t) < k_2$,

где T, k_1, k_2 — любые положительные постоянные, не зависящие от ε.

Доказательство теоремы несколько громоздко и помещено в конце статьи («Приложение I»). Заметим, что приведенные в работе [1] химические системы, дающие колебания, строились на основе именно этой теоремы.

Сравним приведенный результат с результатом теоремы I.

1. Переменные R_k в (7) — резервуарные, т. е. $\dot{R}_k/R_k \sim \varepsilon$ при $\varepsilon \to 0$. Всего их приблизительно $p^{3/2}$. В открытой же системе, состоящей из переменных n, z, v, всего втрое больше переменных, чем в исходной системе (6). Единственное — и существенное — ухудшение по сравнению с теоремой I состоит в том, что правые части системы (7) кубичны за счет переменных R_k [1]. Тем самым система (7) не подчиняется определению (1) химической системы,

[1] Интересно отметить, что если все n_i, z_i, v_i, R_k считать изомерами (т. е. взять их молекулярные веса равными), то систему (7) можно сделать квадратичной, а переменных R_k будет не $p^{3/2}$, а p. Значит, что для осуществления поведения заданной сложности система из изомеров является самой экономной в смысле числа переменных.

данному нами в работе [2]; тем не менее она, конечно, легко интерпретируется химически. Впрочем, в использовавшихся до сих пор моделях число переменных и членов в системе (6) обычно невелико и R_k часто можно ввести так, чтобы правые части (7) были квадратичны (заметим, что аналогично теореме I переменные R_k надо вводить для того, чтобы итоговая химическая система была закрытой по массе, т. е. имела интеграл $\Sigma\mu_i m_i = \text{const}$).

2. Как видно из условия (2) теоремы II, начальные условия для дополнительных переменных z_i, v_i можно брать любыми, лишь бы в начальный момент $t = 0$ выполнялось условие 3.

3. Из-за условия 3 предельный переход (8) справедлив при тех же условиях, что и в теореме I; таким образом, этот результат не улучшен. По-видимому, предельный переход будет нарушаться на границах положительного квадранта $x_i = 0$ при любом способе построения химической системы из нехимической, если мы хотим переменные R_k в конце концов интерпретировать как концентрации.

Вопрос о существовании предельных циклов

Система (2) — все дальнейшее применимо и к (7) — простой линейной заменой переменных может быть приведена к удобному для нас виду

$$\begin{aligned} \dot{r}_k &= \varepsilon S(r, n, w), \\ \dot{n}_i &= N_i(r, n, w), \quad i = 1, \ldots, p \\ \varepsilon \dot{w}_l &= Q_l(r, n, w, \varepsilon), \quad l = 1, \ldots, 2p. \end{aligned} \tag{9}$$

Таким образом в системе (2) есть три характерных времени: $r_1 \sim 1/\varepsilon$, $\tau_2 \sim 1$, $\tau_3 \sim \varepsilon$: мы приняли, что характерное время системы (1) $\tau_2 \sim 1$. Медленные переменные r_k естественно назвать резервуарными (или просто резервуаром). Переменные n_i соответствуют переменным x_i в системе (1), т. е. при определенных условиях

$$x_i(t) = n_i(t) + O(\varepsilon).$$

Переменные w_l соответствуют каким-то короткоживущим промежуточным веществам, достигающим квазиравновесного состояния за $t \sim \tau_3$.

Допустим, что в системе (9) $\dot{r}_k = 0$, т. е. резервуар бесконечен и постоянен; формально можно считать, что у нас было два малых параметра (ε_1 для r_k и ε_2 для w_l) и что мы сделали предельный переход $\varepsilon \to \infty$. Тогда система (9) будет иметь вид

$$\begin{aligned} \dot{n}_i &= N'_i(n, w), \\ \varepsilon \dot{w}_l &= Q'_l(n, w, \varepsilon). \end{aligned} \tag{10}$$

Хотя при конечных ε равенство (3) для систем (10) и (1) справедливо лишь на конечных временах ($t < 1/\varepsilon$), в некоторых важ-

ных частных случаях можно высказать достаточно сильные утверждения о связи систем (10) и (1) на любых временах. Таким частным случаем являются системы (1), обладающие устойчивым предельным циклом. Аносовым [1] доказана теорема о том, что если в системе

$$\dot{y}_i = f_i(y) \tag{11}$$

имеется устойчивый (или неустойчивый) предельный цикл, то и в системе (12), из которой при $\varepsilon \to 0$ получается (11)

$$\begin{aligned} \dot{y}_i &= \varphi_i(y, z, \varepsilon), \\ \varepsilon \dot{z}_i &= \psi_k(y, z, \varepsilon), \end{aligned} \tag{12}$$

будет существовать устойчивый (или неустойчивый) предельный цикл, близкий к первоначальному. Мы не будем обсуждать условия применимости теоремы Аносова; укажем лишь на то, что открытая ($R = \infty$) химическая система (10), полученная из системы (1), удовлетворяет этим условиям, если в системе (1) предельный цикл лежит внутри положительного квадранта. Таким образом, при малом ε периоды и формы колебаний в системах (10) и (1) будут близки. Результат Аносова применим, очевидно, и к вопросу об устойчивости положений равновесия систем (10) и (1): если в системе (1) $x_i = x_i^0$ было устойчивым (или неустойчивым) положением равновесия, то при малом ε оно останется таким же и для системы (10).

Если система (1) была консервативна, то в соответствующей ей химической системе могут встретиться, конечно, самые различные режимы колебаний, в пределе дающие систему (1). Например, простейшие системы типа (10), соответствующие системе Вольтерра, имеют три режима колебаний, из каждого из них можно получить систему Вольтерра соответствующим предельным переходом.

Теперь вспомним о том, что резервуар на самом деле конечен, т. е. что мы имеем систему (9), а не (10). Ясно, что в этом случае предельный цикл системы (10) будет эволюционировать (строго говоря, его не будет вообще). За время $t \sim 1/\varepsilon_1$, «предельный цикл» в системе (9) изменится на конечную величину и может вообще исчезнуть.

ПРИЛОЖЕНИЕ I

Формулировка и доказательство теоремы II. Рассмотрим систему любого числа переменных с квадратичными полиномами в правых частях:

$$\dot{x}_i = \alpha_i + \beta_i^k x_k + \gamma_i^{kl} x_k x_l = P_i(x), \quad i = 1, \ldots, p. \tag{1}$$

Мы построим систему с кубическими полиномами в правых частях

$$\dot{m}_i = b_i^k m_k + c_i^{kl} m_k m_l + d_i^{kls} m_k m_l m_s,$$

которая описывает некоторую закрытую систему моно-, би- и тримолекулярных реакций (m_i — концентрации) и коэффициенты которой соответственно подчиняются условиям:

$$1)\ b_i^i \leqslant 0,\ c_i^{il} \leqslant 0,\ c_i^{ii} \leqslant 0,\ d_i^{ils} \leqslant 0,\ d_i^{iis} \leqslant 0,\ d_i^{iii} \leqslant 0;$$

$$2)\ b_i^k = \begin{cases} 0 \\ |b_k^k| \end{cases}, \quad c_i^{kl} = \begin{cases} 0 \\ |c_k^{kl}| \end{cases}, \quad d_i^{kls} = \begin{cases} 0 \\ |d_k^{kls}| \end{cases};$$

$$3)\ c_k^{kl} = c_l^{lk},\ d_k^{kls} = d_l^{kls} = d_s^{kls}.$$

Эти условия можно рассматривать как определение I (см. работу [3]) химической системы.

Мы хотим интерпретировать переменные x_i как концентрации и поэтому будем рассматривать дальше лишь положительный квадрант $x_i \geqslant 0$. Разобьем $P_i(x)$ на две части:

$$P_i(x) = -Q_i(x) + R_i(x).$$

Здесь $Q_i(x) \geqslant 0$, знак $R_i(x)$ — любой и $Q_i(x)$ не зависит от x_i. Тем самым $Q_i(x)$ содержит все члены, которые при начальных значениях $x_k(0) \geqslant 0$ могут сделать $x_i(t) < 0$. Напишем вместо (1) систему с параметром (ε):

$$\begin{aligned} \dot{y}_i &= -\frac{1}{\varepsilon} y_i z_i + R_i(y), \\ \dot{z}_i &= -\frac{1}{\varepsilon} y_i z_i + Q_i(y). \end{aligned} \tag{2}$$

При $y_k(0) \geqslant 0$, $z_j(0) \geqslant 0$ уже всегда $y_i(t) \geqslant 0$, $z_i(t) \geqslant 0$.

Рассмотрим в правых частях (2) столбец вида

$$\begin{aligned} \dot{y}_1 &= \beta_1^k y_k + \cdots, \\ \dot{y}_2 &= \beta_2^k y_k + \cdots, \\ \dot{y}_k &= \beta_k^k y_k + \cdots, \\ \dot{z}_p &= \widetilde{\beta}_p^k y_k + \cdots. \end{aligned} \tag{3}$$

Из построения системы (2) ясно, что в таком столбце не больше, чем p отличных от нуля членов, так что если, например, $\beta_1^k \neq 0$, то $\beta_1^k = 0$ и если $\widetilde{\beta}_1^k \neq 0$, то $\beta_1^k = 0$; может быть, конечно, что $\beta_1^k = \widetilde{\beta}_1^k = 0$. Заметим также, что во всем столбце может быть только один отрицательный член: $\beta_k^k y_k$. Напишем вместо (3)

$$\begin{aligned} \dot{y}_1 &= \beta_1^k y_k + \cdots, \\ \dot{y}_k &= -\beta_1^k y_k - \cdots - \widetilde{\beta}_p^k y_k + \beta_k^k y_k + \cdots, \\ \dot{z}_p &= \widetilde{\beta}_p^k y_k + \cdots. \end{aligned}$$

Мы к $\dot{y}_k$ прибавили $\left(-y_k \sum_{i \neq k} \beta_i^k\right)$. Теперь рассмотрим столбец вида

$$\begin{aligned} \dot{y}_1 &= \gamma_1^{kk} y_k^2 + \cdots, \\ \dot{y}_k &= \gamma_{kk}^k y_k^2 + \cdots, \\ \dot{z}_p &= \tilde{\gamma}_p^{kk} y_k^2 + \cdots. \end{aligned}$$

Проведем для него такое же построение, как и для столбца вида (3). И, наконец, рассмотрим столбец вида ($i \neq k$)

$$\begin{aligned} \dot{y}_1 &= \gamma_1^{ik} y_i y_k + \cdots, \\ \dot{y}_i &= \gamma_i^{ik} y_i y_k + \cdots, \\ \dot{y}_k &= \gamma_k^{ik} y_i y_k + \cdots, \\ \dot{z}_p &= \tilde{\gamma}_p^{ik} y_i y_k + \cdots. \end{aligned}$$

Здесь, так же как и в (3), единственными отрицательными членами могут быть $\gamma_i^{ik} y_i y_k$ и $\gamma_k^{ik} y_i y_k$. Условия на коэффициенты $\tilde{\gamma}_j^{ik}$ те же, что и раньше. Прибавим к правым частям $\dot{y}_i$ и $\dot{y}_k$ сумму $\left(-y_i y_k \sum_{j \neq i j \neq k} \gamma_j^{ik}\right)$; получим столбец вида

$$\begin{aligned} \dot{y}_1 &= \quad \gamma_1^{ik} y_i y_k + \cdots, \\ \dot{y}_i &= -\gamma_1^{ik} y_i y_k - \cdots - \tilde{\gamma}_p^{ik} y_i y_k + \gamma_k^{ik} y_i y_k, \\ \dot{y}_k &= -\gamma_1^{ik} y_i y_k - \cdots - \tilde{\gamma}_p^{ik} y_i y_k + \gamma_k^{ik} y_i y_k, \\ \dot{z}_p &= \qquad\qquad\qquad \tilde{\gamma}_p^{ik} y_i y_k + \cdots. \end{aligned}$$

Рассмотрим теперь два члена в $\dot{y}_i$ и $\dot{y}_k$:

$$\begin{aligned} \dot{y}_i &= \gamma_i^{ik} y_i y_k + \cdots, \\ \dot{y}_k &= \gamma_k^{ik} y_i y_k + \cdots. \end{aligned} \tag{4}$$

С точностью до перестановки индексов возможны четыре комбинации знаков и относительных величин коэффициентов γ_i^{ik} и $\tilde{\gamma}_i^{ik}$:

а) $\gamma_i^{ik} \geqslant 0, \ \gamma_k^{ik} \geqslant 0, \ \gamma_i^{ik} > \gamma_k^{ik}$,

б) $\gamma_i^{ik} > 0, \ \gamma_k^{ik} < 0, \ \gamma_i^{ik} > |\gamma_k^{ik}|$,

в) $\gamma_i^{ik} > 0, \ \gamma_k^{ik} < 0, \ \gamma_i^{ik} < |\gamma_k^{ik}|$,

г) $\gamma_i^{ik} < 0, \ \gamma_k^{ik} < 0, \ |\gamma_i^{ik}| < |\gamma_k^{ik}|$.

Во всех этих случаях вместо (4) напишем

$$\begin{aligned} \dot{y}_i &= \gamma_i^{ik} y_i y_k + \cdots, \\ \dot{y}_k &= \gamma_i^{ik} y_i y_k - (\gamma_i^{ik} - \gamma_k^{ik}) y_i y_k. \end{aligned}$$

Итак, мы имеем видоизмененную систему (2), правые части которой дополнены суммами $-y_k \sum_{i\neq k} \beta_i^k, - y_k^2 \sum_{i\neq k} \gamma_i^{l.k}, \ y_i y_k \sum_{j\neq i j\neq k} \gamma_j^{ik}$

$$\dot{y}_i = -\frac{1}{\varepsilon} y_i z_i + R_i'(y),$$
$$\dot{z}_i = -\frac{1}{\varepsilon} y_i z_i + Q_i(y), \qquad (5)$$

где $R_i'(y) = R_i(y) - \Sigma_1 - \Sigma_2 - \Sigma_3$; $\Sigma_{1,2,3}$ — добавленные члены трех типов; кроме того, каждую пару членов вида (4) мы разбили на столбец с равными коэффициентами и один отрицательный член. Напишем теперь систему порядка $3p$ по следующему рецепту. Переменные, соответствующие y_i, обозначим n_i. На каждую переменную y системы (5) добавим одну переменную v_i. Итоговая система будет иметь вид

$$\begin{aligned} \dot{n}_i &= -\frac{1}{\varepsilon} n_i z_i \qquad + L_i(n) + \frac{1}{\varepsilon} v_i. \\ \dot{z}_i &= -\frac{1}{\varepsilon} n_i z_i + Q_i(n) \qquad , \\ \dot{v}_i &= \qquad M_i(n) - \frac{1}{\varepsilon} v_i. \end{aligned} \qquad (6)$$

Здесь L_i и M_i таковы, что $L_i(n) + M_i(n) = R_i(n)$. Полином M_i содержит члены следующего вида.

1. Все добавленные к $\dot{y}_i$ суммы Σ_1, Σ_2, Σ_3, но с другим знаком — положительные.
2. Все удвоенные члены вида $\gamma_i^{ik} n_i \cdot n_k$, если $\gamma_i^{ik} > 0$, т. е. $2n_i \sum_{k\neq i} \gamma_i^{ik} n_k = \Sigma_4$.
3. Удвоенный член вида $\gamma_i^{ii} n_i^2$, если $\gamma_i^{ii} > 0$, т. е. $2\gamma_i^{ii} n_i^2$.
4. Удвоенный член вида $\beta_i^i n_i$, если $\beta_i^i > 0$, т. е. $2\beta_i^i n_i$.
5. Все члены вида $\left(\gamma_i^{ik} - \gamma_k^{ik}\right) n_i n_k$, если их не было в $\dot{y}_i$, т. е.

$$n_i \sum_{k\neq i} (\gamma_{ik}^{i} - \gamma_k^{ik}) n_k = \sum\nolimits_5 \geqslant 0.$$

Все эти члены пяти типов будут не отрицательными. Таким образом, $\dot{v}_i = \Sigma_1 + \Sigma_2 + \Sigma_3 + \Sigma_4 + \Sigma_5 + 2\beta_i^i n_i + 2\gamma_i^{ii} n_i^2 - \frac{1}{\varepsilon} v_i$. Полином $L_i(n)$ отличается от $R_i' = R_i - \Sigma_1 - \Sigma_2 - \Sigma_3$ тем, что в нем заменены знаки у всех членов $\beta_i^i n_i$, $\gamma_i^{ik} n_i n_k$, $\gamma_i^{ii} n_i^2$, если $\beta_i^i > 0$, $\gamma_i^{ik} > 0$, $\gamma_i^{ii} > 0$; кроме того, добавлены члены $[-(\gamma_i^{ik} - \gamma_k^{ik})\, n_i n_k]$ в уравнение для той переменной, где их не было, так что теперь и $\dot{n}_i$ и $\dot{n}_k$ такой член содержат.

Полиномы M_i, L_i в (6) построены так, что если найти z_i и v_i из условий $\dot{z}_i = \dot{v}_i = 0$ и подставить их в $\dot{n}_i$, то получим $\dot{n}_i = P_i(n)$, т. е. систему (1).

Система (6) является «почти химической» в том смысле, что: а) она не покидает положительного квадранта при неотрицательных начальных условиях и б) все одинаковые члены в разных уравнениях разбиты на столбцы

с одинаковыми (или кратными 2)[1] коэффициентами — так сказать, на отдельные реакции. Например, все члены с n_1 выглядят так:

$$\begin{array}{llllll} \dot n_1 = - & k_1 n_1 & + & k_2 n_1 - \cdots - & & k_i n_1, \\ \dot n_2 = n_{12} & k_1 n_1 + a_{22} & & k_2 n_1 + \cdots + a_{i2} & & k_i n_1, \\ \dots & & & & & \\ \dot z_j = b_{1j} & k_1 n_1 + b_{2j} & & k_2 n_1 + \cdots + a_{ij} & & k_i n_1, \\ \dots & & & & & \\ \dot v_p = c_{1p} & k_1 n_1 + c_{2p} & & k_2 n_1 + \cdots + c_{ip} & & k_i n_1. \end{array} \tag{7}$$

Здесь $a, b = 0, 1, c = 0, 1, 2$ причем в каждом столбце не более трех отличных от нуля членов. Число столбцов в такой группе зависит от конкретного вида системы (1).

Таким образом систему (6) можно рассматривать как открытую по массе химическую систему, в коэффициенты которой входят множителями медленно меняющиеся резервуарные переменные. Введем явно эти переменные (а также продукты p) так, чтобы получившаяся система стала закрытой по массе. Для этого каждый коэффициент α_i, β_i^k, γ_i^{kl} в системе (1) представим как произведение $|\alpha_i| = a_i R_i$, $|\beta_i^k| = b_i^k R_{ik}$, $|\gamma_i^{kl}| = q_i^{kl} R_{ikl}$ и напишем

$$\dot R_i = -a_i R_i, \quad \dot R_{ik} = -b_i^k R_{ik} n_k, \quad \dot R_{ikl} = -g_i^{kl} R_{ikl} n_k n_l. \tag{8}$$

Обозначим для краткости все резервуарные переменные через R_k. Тогда из (6) получим итоговую химическую систему, удовлетворяющую определению (2):

$$\begin{aligned} \dot R_k &= -R_k S_k(n), \\ \dot n_i &= -\frac{1}{\varepsilon} n_i z_i + L_i(R, n) + \frac{1}{\varepsilon} v_i, \\ \dot z_i &= -\frac{1}{\varepsilon} n_i z_i + Q_i(R, n), \\ \dot v_i &= \qquad\qquad M_i(R, n) - \frac{1}{\varepsilon} v_i, \\ \dot p_l &= \frac{1}{\varepsilon} n_i z + T_l(R, n) + \frac{1}{\varepsilon} v_i \end{aligned} \tag{9}$$

($S_k(n)$ определены посредством системы (8)).

Для перехода к пределу введем вместо R_k, n_i, p_l переменные r_k, w_i, u_l:

$$r_k = \varepsilon R_k, \quad w_i = n_i - z_i + v_i, \quad u_l = p_l + z_l + v_l. \tag{10}$$

[1] Как легко видеть, вводя вместо одной переменной v_i две переменные v_{i1}, v_{2i}, мы можем избавиться от двоек и удовлетворить требования второго пункта определения (2). Во избежание громоздкости мы не станем этого делать и будем считать уже систему (9) итоговой химической системой.

Положим также $a_i = \varepsilon A_i$, $b_i^k = \varepsilon B_i^k$, $g_i^{kl} = \varepsilon \Gamma_i^{kl}$. Получим систему

$$
\begin{aligned}
\dot{r}_k &= -\varepsilon r_k S_k (w - v + z), \\
\dot{w}_i &= \quad P_i (w - v + z,\ r), \\
\varepsilon \dot{z}_i &= -(w_i - v_i + z_i) z_i + \varepsilon Q_i (w - v + z,\ r), \\
\varepsilon \dot{v}_i &= -v_i \qquad\qquad\quad + \varepsilon M_i (w - v + z,\ r), \\
\dot{u}_l &= \quad T_l (w - v + z, r) + Q_l (w - v + z, r) + M_l (w - v + z, r).
\end{aligned} \tag{11}
$$

Чтобы в этой системе можно было перейти к пределу $\varepsilon \to 0$, необходимо иметь в системе

$$
\begin{aligned}
\varepsilon \dot{z}_i &= -(w_i - v_i + z_i) z_i, \\
\varepsilon \dot{v}_i &= -v_i
\end{aligned} \tag{12}
$$

устойчивое положение равновесия. Мы используем здесь, как и при доказательстве теоремы I, теорему о переходе к пределу $\varepsilon \to 0$ в системе, содержащей множители при части производных [4]. Поскольку в главных членах (порядка 1) система (12) распалась на p пар одинаковых систем

$$
\begin{aligned}
\varepsilon \dot{z} &= -(w - v + z) z, \\
\varepsilon \dot{v} &= -v,
\end{aligned} \tag{13}
$$

то достаточно исследовать лишь одну из них. Нам надо получить $w_i = n_i$, а поэтому исследуем на устойчивость корень системы (13): $z^0 = 0$, $v^0 = 0$. Вековое уравнение системы (13), линеаризованной около $z = 0$, $v = 0$, имеет вид

$$\lambda^2 + 1/\varepsilon (w + 1) \lambda + 1/\varepsilon^2 w = 0;$$

корни его $\lambda_1 = -\frac{1}{\varepsilon}$, $\lambda_2 = -\frac{w}{\varepsilon}$. Ясно, что исследуемый корень устойчив при $w > 0$. Подставив $z_i = 0$, $v_i = 0$ в $\dot{w}_i$ системы (11), получим

$$\dot{w}_i = P_i (w), \tag{14}$$

а значит, при совпадающих начальных условиях

$$w_i (0) = x_i (0) = n_i (0) - z_i (0) + v_i (0)$$

будем иметь

$$\lim w_i (t) = n_i (t) = x_i (t),$$

т. е. искомое равенство.

Предельный переход справедлив при выполнении условий основной теоремы (3); таким образом, сформулированная на стр. 231 теорема II доказана.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аносов Д. В.* Математический сборник, 1960, 50 (92), вып. 3, 229.
2. *Жаботинский А. М., Корзухин М. Д.* Настоящий сборник, стр. 223.
3. *Корзухин М. Д.* Настоящий сборник, стр. 231.
4. *Тихонов А. Н.* Математический сборник, 1948, 22 (64), 193; 1952, 31 (73), 575.

ПРОСТРАНСТВЕННОЕ ПОВЕДЕНИЕ КОЛЕБАТЕЛЬНОЙ ХИМИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ В ГОМОГЕННОЙ СИСТЕМЕ

А. М. ЖАБОТИНСКИЙ

Институт биологической физики АН СССР, Пущино-на-Оке

1. До сих пор механизмы колебательных химических реакций в гомогенных системах рассматривались только в рамках обычной формальной кинетики, т. е. исследовались лишь обыкновенные дифференциальные уравнения и подразумевалась полная однородность системы по пространству [3, 8, 10]. При этом не рассматривался вопрос о способе синхронизации колебаний концентрации по объему, т. е. о существовании макроколебаний.

Подход этот является вполне законным, если усреднение по пространству путем диффузии или конвекции происходит значительно быстрее, чем исследуемый процесс, в частности в случае таких колебаний, при времени усреднения значительно меньшем периода колебаний. В противном случае необходимо учитывать пространственные эффекты. При этом самым важным является вопрос о возможности пространственной синхронизации и существовании колебаний, захватывающих макрообъем.

2. Автоколебательная реакция окисления малоновой кислоты $KBrO_3$ в присутствии ионов Се была описана ранее [1, 2]. Реакция проводилась в объемах порядка миллилитров, а период колебаний был порядка минут. Известно, что в жидкостях при обычных температурах время усреднения посредством диффузии существенно превышает указанный период колебаний. Тем не менее при определенных условиях макроколебания наблюдаются как при перемешивании рабочего раствора, так и без перемешивания.

В работах [1, 2] было показано, что исследуемая реакция, так же как и все известные в настоящее время колебательные химические реакции, включает автокаталитическую стадию. Известно, что автокаталитические реакции могут распространяться в пространстве с большой скоростью, значительно превышающей скорость диффузии. Скорость распространения фронта реакции $v \sim \sqrt{kD}$, где k — константа скорости автокаталитической реакции, D — коэффициент диффузии [5, 6]. Поэтому реакция, начавшаяся в одной точке, быстро захватывает весь объем подобно распространению пламени. Однократное прохождение волны химической активности в жидкой фазе в ходе автокаталитической реакции было описано в литературе [4, 7]. При этом указывалось, что волна обычно возникает на границе объема, где реакция идет быстрее, чем в объеме [9].

3. При автоколебательной реакции окисления малоновой кислоты в длинных трубках можно наблюдать периодическое рас-

пространение волн химической активности. Для этого в одном из концов трубки создается локальная неоднородность, например, путем увеличения концентрации окислителя. Тогда волны распространяются из этого участка по всей трубе. Если никаких искусственных неоднородностей не создается и имеется граница рабочий раствор — газ, то волна распространяется от этой границы. При температуре 25° С скорость распространения волн можно менять в интервале от 1 до 30 *см/сек* изменением концентрации реагентов в обычных пределах [1]. «Длина волны» в этих условиях — порядка 10 *см* и при использовании достаточно длинной трубы можно наблюдать одновременно несколько волн. При повышении температуры длина волны уменьшается. В реакторе может быть создано несколько локальных неоднородностей, из которых волны будут распространяться по всему объему. Таким способом можно получить весьма сложную пространственно-временную картину.

Если скорость распространения реакции в пространстве велика, а реактор достаточно мал, то реакция может с весьма высокой точностью рассматриваться как синхронная и синфазная по всему объему. Таким образом, синхронная по объему реакция может рассматриваться как предельный случай распространяющейся реакции.

Ниже мы будем под синхронизацией пространства понимать наличие пространственной организации фазы колебаний, при этом синхронность существует не во всем объеме, а на расстояниях существенно меньше длины волны. Таким образом, трубку, по которой пробегает одновременно несколько волн и в которой, следовательно, существуют организованные фазовые соотношения между отдельными точками пространства, мы будем называть синхронизированной.

4. Исходя из сказанного, можно было бы предполагать, что наличие в исследуемой реакции автокаталитической стадии, способной быстро распространяться в пространстве, может обеспечить синхронность колебаний по объему. Однако имеющиеся данные показывают, что дело обстоит не так просто. В частности, в случае колебательной реакции, состоящей из нескольких существенных стадий, устойчивость макроколебаний, по-видимому, зависит не только от скорости автокаталитической стадии, но и от ее отношения к скоростям других стадий реакции.

Рассмотрим имеющиеся экспериментальные данные. Предварительно разберем грубую схему нашей колебательной реакции:

$$Ce^{3+} + X \xrightarrow[H^+]{BrO_3^-} Ce^{4+} + 2X + (Br_2), \qquad (1)$$

$$Ce^{4+} \xrightarrow{C_3H_4O_4} Ce^{3+}, \qquad (2)$$

$$Ce^{4+} \xrightarrow{C_3H_3BrO_4} Ce^{3+} + Br^-, \qquad (3)$$

$$X + Br^- \rightarrow \text{неактивные соединения}, \qquad (4)$$

$$C_3H_4O_4 + (Br_2) \rightarrow C_3H_3BrO_4 + (Br^- + H^+), \qquad (5)$$

где X — автокатализатор (по-видимому, свободный радикал); Br — ингибитор. Скобки в схеме показывают, что детали механизма бромирования неизвестны.

Из схемы видно, что скорость стадии (1) в первом приближении пропорциональна концентрации BrO_3^- и Ce^{3+}. Отношение $[Ce^{4+}]/[Ce^{3+}]$, около которого происходят колебания, растет с ростом отношения

$$[BrO_3^-]/([C_3H_4O_4] + \gamma\,[C_3H_3BrO_4]),$$

где γ определяется отношением констант скоростей стадий (2) и (3). В свою очередь стационарная концентрация $C_3H_3BrO_4$, при которой идут автоколебания, зависит от исходного отношения $[KBrO_3]/[C_3H_4O_4] = \alpha$. Стационарное значение $[C_3H_3BrO_4]$ растет с ростом α.

Ясно, что при увеличении концентрации $KBrO_3$ и Ce при прочих равных условиях скорости как стадии (1), так и стадии (3) должны расти. Точные зависимости неизвестны, однако скорость стадии (3) может увеличиваться быстрее за счет роста отношения $[Ce^{4+}]/[Ce^{3+}]$. Однако увеличение исходной концентрации малоновой кислоты ведет к повышению скорости стадии (1) и снижению скорости стадии (3).

Было исследовано влияние соотношений концентрации реагентов на существование макроколебаний. Макроколебания регистрировались измерением поглощения света в рабочем растворе. Если $\alpha \approx 0{,}05$, макроколебания наблюдаются как при наличии, так и в отсутствие перемешивания. При $\alpha > 1$ макроколебания в отсутствие перемешивания не наблюдаются. Используя точечные платиновые электроды, можно показать, что и в этом случае в каждой точке реакционного пространства происходят колебания. Однако фазы колебаний в разных точках пространства не связаны между собой. Если в такой системе начать перемешивание, то колебания в различных точках объема становятся практически синфазными и наблюдаются макроколебания. При прекращении перемешивания макроколебания быстро затухают. Зависимость макроколебаний от перемешивания показана на рис. 1.

Скорость затухания макроколебаний возрастает с увеличением α. Увеличение концентрации катализатора при прочих неизменных условиях аналогично увеличению α.

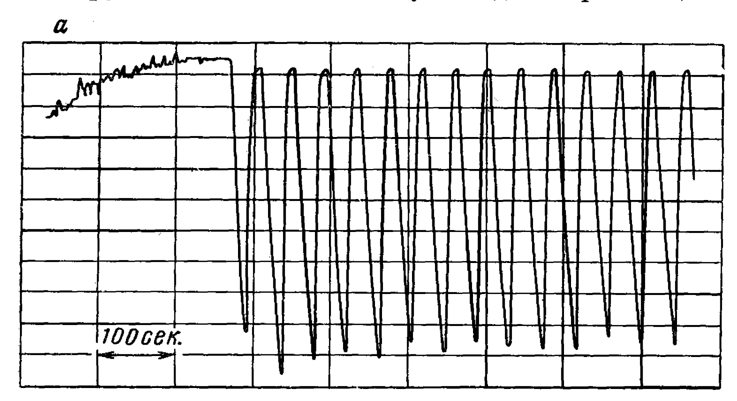


Рис. 1. **Влияние перемешивания рабочего раствора на устойчивость макроколебаний в зависимости от параметра**

а — для $\alpha \approx 3$, исходные концентрации реагентов: $[Ce] = 0{,}0007$ *M*; $[KBrO_3] = 0{,}07$ *M*; $[C_3H_4O_4] = 0{,}02$ *M*; *б* — для $\alpha \approx 0{,}05$, исходные концентрации: $[Ce] = 0{,}0007$ *M*; $[KBrO_3] = 0{,}07$ *M*; $[C_3H_4O_4] = 1{,}5$ *M*.
1 — выключение мешалки; *2* — включение мешалки

Увеличение скорости автокаталитической стадии, таким образом, не всегда повышает устойчивость макроколебаний. Напротив, если оно сопровождается более быстрым ростом скорости ингибирующей стадии, то наступает десинхронизация.

а



б

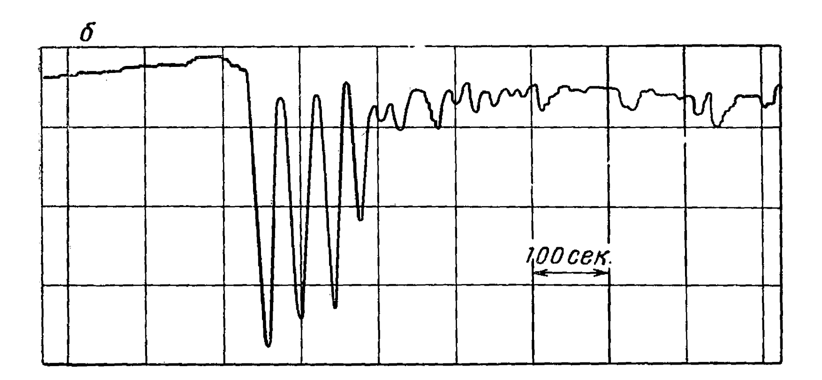


Рис. 2. Десинхронизация колебаний в отсутствие перемешивания ($\alpha \approx 3$)

а — ход реакции при перемешивании; *б* — ход реакции без перемешивания

Исходные концентрации: [Ce] = 0,001 *М*, [$KBrO_3$] = 0,2 *М*; [$C_3H_4O_4$] = = 0,07 *М*

Известно [2], что при использовании в качестве исходного реагента малоновой кислоты в начале реакции колебаний не наблюдается. Система переходит в автоколебательный режим лишь после того, как достигнута пороговая концентрация $C_3H_3BrO_4$ (рис. 2, *а*). Если сразу после смешения реагентов прекратить перемешивание, то и при $\alpha \sim 1$ макроколебания начнутся, когда будет достигнута пороговая концентрация $C_3H_3BrO_4$; однако они

быстро затухают (рис. 2, *б*). Это показывает, что десинхронизация происходит именно во время колебаний.

Фазовая стабильность устойчивых макроколебаний достаточно высока. Если считать, что характеристики реакции в отдельной точке пространства эквивалентны характеристикам реакции в объеме при быстром усреднении, то и фазовая стабильность колебаний в отдельной изолированной точке также должна быть высокой. Если это так, то десинхронизация является активным процессом, а не следствием слабой связи между отдельными точками в пространстве.

Опишем возможный механизм активной десинхронизации. Поскольку распространение пламени часто рассматривается в качестве иллюстрации при описании многих активно распространяющихся процессов (например в нервах), то и мы воспользуемся этой удобной и наглядной моделью. В нашем случае аналогом является диффузионное, а не тепловое распространение пламени.

Итак, пусть имеется постоянный резервуар горючего, способного самовоспламеняться в присутствии кислорода. Выгорание горючего за один период колебаний (во время одной вспышки) пренебрежимо мало по сравнению с резервуаром. При горении выделяется дым, который прекращает доступ кислорода и тем гасит пламя. Дым рассеивается с помощью диффузии или конвекции. Когда концентрация дыма в данной точке пространства уменьшается до порогового значения, снова начинается самовозгорание.

Если пламя распространяется в пространстве быстрее дыма, то отдельные точки, загоревшиеся ранее других, будут поджигать соседние и, таким образом, пространство синхронизируется. Если же дым распространяется быстрее пламени, то это должно привести к десинхронизации. Действительно, пусть какая-либо точка загорелась; дым из нее быстро распространяется на соседние точки, если его концентрация будет выше пороговой, то эти точки вообще не загорятся во время данного периода. Более далекие точки смогут загореться и в свою очередь погасят своих ближайших соседей и т. д. В следующем периоде из-за градиентов концентрации дыма раньше загорятся те точки, которые не горели в предыдущий период.

Возвращаясь к нашей экспериментальной модели, можно сказать, что десинхронизация наступает в том случае, когда скорость распространения ингибитора в пространстве выше, чем скорость распространения автокатализатора. В противном случае пространство синхронизируется.

* * *

Автор глубоко признателен Э. Э. Шнолю за обсуждение результатов работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Жаботинский А. М.* Биофизика, 1964, 9, 306.
2. *Жаботинский А. М.* Докл. АН СССР, 1964, 157, 392.
3. *Сальников И. Е.* ЖФХ, 1949, 23, 258.
4. *Сребницкий В.* Журнал Русского физ.-хим. об-ва, Физика, 1911, 43, 148.
5. *Франк-Каменецкий Д. А.* Успехи химии, 1941, 10, 373.
6. *Франк-Каменецкий Д. А.* Диффузия и теплопередача в химической кинетике. М.—Л., Изд-во АН СССР, 1947.
7. *Эпик П. А.* Изв. Киевск. политехн. ин-та, сер. хим., 1957, 20, 100.
8. *Вак Т. А.* Bull. Acad. Roy. Belg., 1959, 45, 116.
9. *Mellor J. V.* A comprehensive treatise on inorganic and theoretical Chemistry, v. 2, London — N. Y., 1956.
10. *Spangler R. A., Snell F. M.* Nature, 1961, 191, 457.

О ВЛИЯНИИ ДИФФУЗИИ НА ЗАТУХАНИЕ КОЛЕБАТЕЛЬНЫХ ХИМИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

Ю. М. РОМАНОВСКИЙ, Г. А. СИДОРОВА

Физический факультет МГУ

Уже несколько десятилетий химики, биологи и математики (Христиансен, Лотка, Вольтерра, Рашевский, Франк-Каменецкий) пытаются объяснить различные периодические процессы в химии и биологии путем построения адекватных математических моделей. Интерес к периодическим процессам растет не только в результате углубления наших знаний механизма и кинетики различных биохимических и химических превращений, наблюдающихся как in vitro, так и in vivo, но и как следствие усложнения технологии химических и микробиологических производств.

Особенно важно отметить экспериментальные и теоретические работы последних лет, посвященные исследованию колебательных гомогенных реакций (Белоусов, — по [3], Жаботинский, Корзухин, Чернавский и Чернавская [2—4, 6]).

Математические модели, предложенные для описания упомянутых процессов, являются точечными, т. е. считается, что периодическая реакция во всех точках объема, занятого реагирующими веществами, происходит синхронно. Иначе говоря, процессы диффузии считаются значительно более «быстрыми», чем сами периодические процессы.

Следует упомянуть работу Рашевского [10], в которой сделана попытка объяснить наличие «стационарной» неравномерности концентраций веществ внутри сферической модели клетки. Это рассмотрение сделано на основе линейных кинетических уравнений второго порядка с учетом диффузии. Однако эта интересная работа двадцатилетней давности не освещает каких-либо колебательных химических или биохимических процессов,

так как таковые еще не были изучены с достаточной степенью конкретности. По этой же причине Рашевский не сделал и каких-либо численных оценок.

Цель настоящей работы — численная оценка роли диффузии в затухании некоторых гомогенных колебательных реакций и обсуждение роли диффузии в химических и биохимических процессах.

Для простоты мы исходили из модели, имеющей лишь одно пространственное измерение.

Рассмотрение линеаризованной системы Лотка с учетом диффузии

Чтобы продемонстрировать математический метод, с помощью которого проводится рассмотрение, а также для того, чтобы получить некоторые результаты, имеющие общее значение, рассмотрим сначала линеаризованную систему Лотка [7] с учетом диффузии.

Как известно, схема Лотка описывается химически следующим образом:

$$A \underset{k_0}{\rightarrow} Y \overset{k_1}{\rightarrow} X \underset{k_2}{\rightarrow} P. \tag{1}$$

Предполагается, что вещество A находится в избытке и распределено равномерно по всей длине «одномерного» реактора. Промежуточное вещество «X» автокаталитически меняет скорость своего образования. Вслед за Лотка мы напишем уравнения, адекватные приведенной химической реакции, с учетом диффузионных членов

$$\begin{aligned} \dot{Y} &= k_0 - k_1 X Y + D_1 \frac{\partial^2 Y}{\partial \xi^2}, \\ \dot{X} &= k_1 X Y - k_2 X + D_2 \frac{\partial^2 X}{\partial \xi^2}, \end{aligned} \tag{2}$$

где D_1 и D_2 — соответствующие коэффициенты диффузии для веществ с концентрациями X и Y, а ξ — пространственная координата.

Пусть $x(t, \xi)$ и $y(t, \xi)$ — малые отклонения от стационарных концентраций

$$X_0 = \frac{k_0}{k_2}; \quad Y_0 = \frac{k_2}{k_1}. \tag{3}$$

Применяя обычные для колебательных систем обозначения, запишем линеаризованную систему (2) в виде

$$\begin{aligned} \frac{dy}{dt} &= -2\delta y - \omega_0^2 x_1 + D_1 \frac{\partial^2 y}{\partial \xi^2}, \\ \frac{dx_1}{dt} &= y + D_2 \frac{\partial^2 x_1}{\partial \xi^2}. \end{aligned} \tag{4}$$

Здесь

$$x_1 = x\frac{k_2}{k_1k_0}, \quad \delta = \frac{k_1k_0}{2k_2}, \quad \omega_0^2 = k_1k_0. \tag{5}$$

(В дальнейшем индекс у x_1 мы опускаем.) Для того чтобы поведение этой системы имело колебательный характер, необходимо выполнение неравенств $\omega_0 \gg \delta$ или $4\,k_2^2 \gg k_1k_0$. Это значит, что последняя стадия реакции (1) должна быть достаточно «быстрой».

Собственные решения диффузионной системы Лотка

Прежде всего решим вопрос о том, как будет изменяться неоднородное начальное распределение. Если считать стенки реактора непроницаемыми, то граничные условия для системы (4) запишутся в виде

$$\begin{aligned} x'_\xi(0, t) = x'_\xi(l, t) = 0, \\ y'_\xi(0, t) = y'_\xi(l, t) = 0. \end{aligned} \tag{6}$$

Начальную неоднородность будем характеризовать косинусоидальным распределением для x, считая, что y не имеет начальных отклонений, т. е.

$$x_{n0}(0, \xi) = x_0 \cos\frac{\pi n}{l}\xi, \quad y_{n0}(0, \xi) = 0. \tag{7}$$

Исключая из системы (4) y, получим одно уравнение для x четвертого порядка по координате и второго по времени

$$\frac{d^2x}{dt^2} - (D_1 + D_2)\frac{d^3x}{dt\,d\xi^2} + 2\delta\frac{dx}{dt} - 2\delta D_2\frac{d^2x}{d\xi^2} + \omega_0^2 x + D_1D_2\frac{d^4x}{d\xi^4} = 0. \tag{8}$$

Для решения этого уравнения удобно воспользоваться методом преобразования Лапласа [1]. Для изображения x по t, которое обозначается через x_p, получим выражение

$$x_p = x_0\frac{p + \alpha_n - \gamma_n}{(p + \alpha_n)^2 - \gamma_n^2 + \omega_0^2}\cos\frac{\pi n}{l}\xi, \tag{9}$$

где

$$\alpha_n = \frac{2\delta + (D_1 + D_2)\left(\frac{\pi n}{l}\right)^2}{2}, \quad \gamma_n = \frac{(D_2 - D_1)\left(\frac{\pi n}{l}\right)^2 - 2\delta}{2}. \tag{10}$$

Переходя к оригиналу, получим решение уравнения (8) в виде

$$x_n(\xi, t) = \frac{x_0\omega_0}{\sqrt{\omega_0^2-\gamma_n^2}} e^{-\alpha_n t} \cos\frac{\pi n}{l}\xi \cos\left(\sqrt{\omega_0^2-\gamma_n^2}t - \varphi_n\right), \quad (11)$$

где $\varphi_n = -\operatorname{arc\,tg}\frac{\gamma_n}{\sqrt{\omega_0^2-\gamma_n^2}}$.

Таким образом, затухание (или «рассасывание») начальной неоднородности определяется коэффициентом α_n, а изменение частоты — коэффициентом γ_n.

Из выражений (10) и (11) вытекают следующие выводы: а) при одинаковых коэффициентах $D_1 = D_2 = D$ частота колебаний и фаза φ_n не зависят от начальной формы неоднородности (или от n); б) затухание тем больше, чем больше число n; в) частота и коэффициент затухания колебаний на «нулевом тоне», возникающем при одинаковом начальном отклонении от стационарных концентраций вдоль всей трубы, от диффузии не зависят; г) так как произвольное начальное отклонение, удовлетворяющее краевым условиям (6), может быть представлено в виде суперпозиции $x_{n0}(0, \xi)$, то и общее решение в этом случае будет состоять из суперпозиции частных решений (11): при этом со временем, если $\delta > 0$, все частные решения затухнут за исключением «нулевого тона»; д) если в системе имеется отрицательное затухание, то без учета диффузии при любых начальных отклонениях колебания неограниченно нарастают. Диффузия приводит к тому, что не все начальные формы будут нарастать, а только те, у которых

$$\delta > \frac{D_1 + D_2}{2}\left(\frac{\pi n}{l}\right)^2. \quad (12)$$

Заметим, что подобной ситуации трудно придать химический смысл в рамках системы Лотка (1). Но ее можно мыслить для другой линеаризованной системы второго порядка, например для системы темновых реакций фотосинтеза [6].

Строго говоря, собственные решения можно рассматривать только в конечном промежутке времени. Во-первых, любая линеаризованная система является идеализацией, и, следовательно, при больших амплитудах необходимо учитывать нелинейные члены в уравнениях (3). Во-вторых, кроме регулярного начального отклонения, всегда будут существовать случайные флуктуации концентраций x и y около стационарных уровней. Чтобы их учесть, *необходимо* рассматривать уравнения (10) с первой частью, в которую входят случайные функции двух аргументов ξ и t, что мы и сделаем ниже.

Из аналогичного рассмотрения следует, что основные выводы, полученные для гипотетической системы Лотка, справедливы и для линеаризованной модели реакций Жаботинского — Корзухина [4].

Некоторые численные оценки

До сих пор мы не касались физической природы коэффициентов диффузии. Если реакция идет в большом сосуде при достаточном перемешивании, то конвекционная диффузия всегда будет преобладать над молекулярной. Для грубого сравнения коэффициентов молекулярной и конвекционной диффузии K имеем следующую формулу:

$$K \approx \frac{R^2 u_*^2}{50\chi}. \tag{13}$$

Эта формула справедлива для случая ламинарного течения гомогенной среды с пассивной примесью (в нашем случае это вещества X и Y) по трубе (или каналу) с радиусом R со средней скоростью u_* [5]. (В наших условиях $R \ll l$.) Конечно, для сложных случаев принудительного перемешивания величина K может быть совсем иной [1].

Пусть $\varkappa \approx 10^{-5}$ *см²/сек* (что справедливо, например, для сахара при комнатных температурах), $R \approx 1$ *см*, $u_* = 10$ *см/сек*. Тогда $K \approx 2 \cdot 10^5$ *см²/сек*.

Оценим величину Ru_*, для которой $K \approx \varkappa$: $Ru_* \approx 7\varkappa \approx 5 \cdot 10^{-5}$ *см²/сек*. Для водных растворов это соответствует очень малым числам Рейнольдса ($Re \sim 0{,}5$). Заметим, однако, что такие случаи могут осуществиться в очень тонких капиллярах (в биологических объектах).

Оценим теперь, какие из «тонов» неоднородностей будут нарастать в двух случаях.

А. В системе темновых реакций фотосинтеза [6]: $\omega \approx 6 \cdot 10^{-5} \frac{1}{сек}$. Вблизи точки бифуркации в условиях нарастающих колебаний $\delta \approx 0{,}1\omega$. Если принять, что в хлоропластах ($R \approx 10^{-4}$ *см*), где происходит эта реакция, имеется лишь молекулярная диффузия, то согласно (14) будут нарастать лишь те неоднородности, у которых $\delta > 10^{-5} \left(\frac{\pi n}{l}\right)^2$. Это неравенство выполняется для $n \leqslant 10^{-4}$, т. е. может нарастать только нулевой тон колебаний. Это также справедливо и для клетки в целом.

Заметим, что при размерах $R \approx 10^{-4}$ *см* конвекционный коэффициент диффузии сравним с молекулярным при скоростях $u_* \approx 1$ *см/сек*.

Б. В системе колебательных окислительно-восстановительных реакций, описанных в [2, 3], $\omega \approx 0{,}1 - 1 \frac{1}{сек}$. Если при

[1] Вообще говоря, если мы пользуемся уравнением (8) при рассмотрении диффузии в движущихся средах, то это значит, что предварительно решена соответствующая гидродинамическая задача. Для случая трубы при достаточно больших скоростях, когда течение становится турбулентным, коэффициент $K \approx 10\ Ru_{**}$, где u_{**} — «динамическая» скорость [5].

этом $\delta < 0$ и $\delta = 0{,}1\,\omega$, то при $l = 10$ *см* в случае молекулярной диффузии $n \leqslant 100$, т. е. мельчайшие начальные неоднородности будут нарастать.

При слабом перемешивании $u_* = 1$ *см/сек*, $R = 1$ *см*, $K = 0{,}2 \cdot 10^3 \frac{см^2}{сек}$ и $n < \frac{1}{5}$, т. е. будет нарастать только нулевой тон.

Случай гармонического внешнего воздействия

Рассмотрим систему (где для простоты считаем, что $D_1 = D_2 = D$)

$$\begin{cases} \frac{dy}{dt} = -2\delta y - \omega_0^2 x + D\frac{\partial^2 y}{\partial \xi^2} + A_0 \cos \nu t \delta(\xi - \xi_0), \\ \frac{dx}{dt} = y + D\frac{\partial^2 x}{\partial \xi^2}, \end{cases} \tag{14}$$

(краевые условия прежние). Эти уравнения описывают реакцию, в которой концентрация вещества y изменяется в точке ξ_0 периодически с частотой ν. Такое внешнее воздействие может, например, осуществиться при периодическом изменении освещенности.

Стационарное решение (при $t \to \infty$) для одного из веществ имеет вид

$$x(\xi, t) = \frac{2A_0}{\nu l} \sum_{n=1}^{\infty} \cos \frac{\pi n}{l}(\xi - \xi_0) \frac{\sin(\nu t - \lambda_n)}{\sqrt{(\alpha_n^2 + \omega_0^2 - \gamma_n^2 - \nu^2)^2 + 4\alpha_n^2\nu^2}} + \frac{A_0}{l\nu} \frac{1}{\sqrt{(\omega_0^2 - \nu^2)^2 + 4\delta^2\nu^2}} \sin(\nu t - \lambda_0). \tag{15}$$

Последний член этого выражения определяет колебания на частоте нулевого тона. Заметим, что только для этого тона резонанс наступает при $\omega_0 = \nu$. Вынужденные колебания на «тонах», $n \geqslant 1$ происходят с меньшими амплитудами в различных фазах. При этом более высокие тона имеют меньшие амплитуды, и эти амплитуды тем меньше, чем больше коэффициент диффузии D. Коэффициент λ_n имеет вид

$$\lambda_n = \operatorname{arctg} \frac{2\alpha_n \nu}{\alpha_n^2 + \omega_0^2 - \gamma_n^2 - \nu^2}.$$

О распространении «волны» на неограниченной прямой

Пусть в бесконечной узкой «трубе» осуществляется периодическая реакция, описывающаяся уравнением (8). Оценим скорость распространения «импульса» отклонения концентраций от

стационарного уровня в случае, когда в системе возможны нарастающие решения. Оценим также, каким образом влияют случайные флуктуации концентраций около стационарного уровня. Для простоты будем считать, что $D_1 = D_2 = D$. Тогда решение при наличии молекулярной диффузии при начальном условии

$$x(\xi_0,\ 0) = A_0 \delta(\xi - \xi_0)\,\delta(t) \tag{16}$$

запишется в виде

$$x(\xi,\ t) = \frac{A_0}{2\pi\sqrt{\pi D}\sqrt{\omega_0^2 - \delta^2}} \frac{e^{\delta t}\sin\left(\sqrt{\omega_0^2 - \delta^2}\, t\right)}{\sqrt{t}} - e^{\frac{(\xi-\xi_0)^2}{4Dt}}. \tag{17}$$

Таким образом, по обе стороны от ξ_0 будет расплываться диффундирующее облако веществ X и Y, причем концентрации этих веществ в каждой точке ξ будут возрастать, колеблясь с частотой $\omega = \sqrt{\omega_0^2 - \delta^2}$. Сначала будем считать, что диффузионная «волна» или импульс от начального возмущения распространяется в среде, где отсутствуют случайные флуктуации концентраций около стационарного уровня. Можно определить скорость волны v следующим образом: фиксируем величину амплитуды $\bar{x}$ в выражении (17), тогда производная от расстояния $\xi - \xi_0$, на котором в момент t амплитуда достигает $\bar{x}$, есть

$$v = \frac{d(\xi - \xi_0)}{dt} = \frac{D[2\delta t - \ln \bar{x}]}{\sqrt{Dt(\delta t - \ln \bar{x})}}. \tag{18}$$

При $t \to \infty$, $v \to \sqrt{D\delta}$ и не зависит от величины $\bar{x}$.

Если мы имеем дело с конвекционной диффузией, то картина будет сложнее. Во-первых, помимо расплывания облако должно сноситься вместе с потоком, создающим диффузию, со скоростью u_*. Во-вторых, по всей длине трубы могут происходить флуктуации концентраций x и y около их стационарных значений. Чтобы упростить рассмотрение, будем считать, что система координат ξ движется со скоростью u_*. Флуктуации концентраций необходимо учесть, чтобы оценить, каким образом «сигнал», созданный начальным отклонением, «потонет» в турбулентном «шуме». Для простоты будем считать, что вдоль всей трубы происходят лишь флуктуации «x», причем примем их δ-коррелированными как по времени, так и по координате. Иначе говоря, корреляционная функция

$$\langle x(t_0,\ \xi)\, x(t_0',\ \xi_0')\rangle = B\delta(t_0 - t_0')\,\delta(\xi_0 - \xi_0'). \tag{19}$$

Средний квадрат флуктуаций $x_ф\ (\xi,\ t)$ в *любой* точке ξ и в момент t представляется в виде четырехкратного интеграла [8, 9]

$$\langle x_\Phi^2(t)\rangle = \frac{B}{4\pi^3 D}\int_0^t\int_0^t dt_0\,dt_0' \int_{-\infty}^{+\infty}\int_{-\infty}^{+\infty} d\xi_0\,d\xi_0' \times$$

$$\times \frac{\exp\{2\delta t - \delta(t_0 + t_0')\}}{\sqrt{(t - t_0')(t - t_0)}} \sin\omega(t - t_0)\sin\omega(t - t_0') \times$$

$$\times \exp\left\{\left(\frac{1}{4D}\right)\left[\frac{(\xi - \xi_0)^2}{t - t_0} + \frac{(\xi - \xi_0')^2}{t - t_0'}\right]\right\}\delta(t_0 - t_0')\,\delta(\xi_0 - \xi_0'). \qquad (20)$$

С помощью замены переменных

$$\mu = t_0 + t_0';\quad \zeta = t_0 - t_0';\quad \rho = \xi_0 + \xi_0';\quad \sigma = \xi_0 - \xi_0' \qquad (21)$$

можно просто провести интегрирование по σ, ρ и ζ. После чего получается выражение

$$\langle x_\Phi^2(t)\rangle = \int_0^{2t} \frac{e^{\delta\varkappa}}{\sqrt{\varkappa}}(1 - \cos\omega\varkappa)\,d\varkappa, \qquad (22)$$

где $\varkappa = 2t - \mu$. Оценим, что нарастает быстрее: амплитуда среднего квадрата флуктуаций или амплитуда квадрата «сигнала». Легко сравнить асимптотическое поведение производных от квадрата амплитуд во времени с точностью до численных коэффициентов для квадрата амплитуды сигнала (17)

$$\lim_{t\to\infty}\frac{d}{dt}\frac{e^{2\delta t}}{t} \to \frac{e^{2\delta t}}{t}. \qquad (23)$$

Для среднего квадрата амплитуды шума (20) этот предел будет равен $e^{2\delta t}/\sqrt{t}$. Таким образом, с течением времени в любой точке ξ сигнал «потонет» в шуме.

Если же в точке ξ_0 задать импульс, возрастающий во времени, то при достаточной крутизне этого импульса сигнал может превзойти шум. Действительно, если внешний импульс в точке ξ_0 имеет вид

$$\tilde{x}(\xi_0,\ t) = A\delta(\xi - \xi_0)\,t^\alpha, \qquad (24)$$

то сигнал в точке ξ будет

$$x(\xi,\ \xi_0,\ t) = \frac{A}{\pi\sqrt{\pi D}}\int_0^t \frac{\varkappa^\alpha e^{\delta\varkappa}}{\sqrt{\varkappa}}\, e^{-\frac{(\xi - \xi_0)^2}{4D\varkappa}}\,d\varkappa. \qquad (25)$$

Предел производной от квадрата амплитуды этого сигнала без учета коэффициентов есть $t^{2\alpha-1}\cdot e^{2\delta t}$. При $\alpha > \frac{1}{4}$ скорость нарас-

тания квадрата сигнала в любой точке ξ будет превосходить скорость нарастания среднего квадрата шума.

В заключение еще раз отметим, что все полученные нами выводы годятся для линейных систем. Так как реальные химические системы описываются существенно нелинейными уравнениями, то даже качественно полученные оценки роли диффузии для них могут оказаться несправедливыми. Однако можно надеяться, что если нелинейные системы имеют решения, близкие к синусоидальным, основные выводы о затухании малых начальных неоднородностей и роли флуктуаций останутся в силе. Даже в рамках линейного рассмотрения при учете различных коэффициентов диффузии $D_1 \neq D_2$ возможно получить интересные выводы относительно распространения волн. В частности, возможно, что возникнут пространственные неоднородности периодического характера.

С другой стороны, важно проанализировать влияние флуктуаций на конечном промежутке времени. Но делать это имеет смысл уже для конкретных численных значений параметров. Интересно произвести расчеты для реактора в виде замкнутой узкой трубы. В этом случае формулы для оценок конвекционной диффузии будут ближе соответствовать действительности.

Авторы глубоко признательны Д. С. Чернавскому, В. И. Шмальгаузену и В. В. Петрову за ценную дискуссию.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Деч. Г.* Руководство к практическому применению преобразования Лапласа. Изд-во «Наука», 1960.
2. *Жаботинский А. М.* Докл. АН СССР, 1964, **157**, 392.
3. *Жаботинский А. М.* Биофизика, 1964, 9, 306.
4. *Корзухин М. Д., Жаботинский А. М.* Сб. «Молекулярная биофизика». Изд-во «Наука», 1965, стр. 52.
5. *Монин А. С., Яглом А. М.* Статистическая гидромеханика, ч. I. Изд-во «Наука», 1965.
6. *Чернавская Н. М., Чернавский Д. С.* Успехи физ. наук, 1960, 72, 627.
7. *Lotka A. J.* J. Phys. Chem., 1910, **14**, 271.
8. *Lyon R. H.* J. Acoust. Soc. America, 1956, 28, 76.
9. *Lyon R. H.* J. Acoust. Soc. America, 1956, 28, 391.

ОБСУЖДЕНИЕ

А. М. Молчанов. Мне кажется маловероятным, что результаты, полученные из линеаризованной системы, могут объяснять явление синхронизации колебаний в сильно нелинейных системах.

Д. А. Франк-Каменецкий. В докладе А. М. Жаботинского поставлена важная проблема пространственной десинхронизации колебаний. Соображения, развитые Ю. М. Романовским, очень интересны, но я согласен с А. М. Молчановым, что линейное приближение здесь явно недостаточно.

По-видимому, мощный аппарат дисперсионных уравнений, развитый в радиотехнике, можно с успехом приложить и к этой задаче. Однако в качестве невозмущенного движения здесь следует считать не состояние равновесия, а состояние синхронных колебаний.

А. М. Молчанов. Обычно считают, что диффузионные члены уравнений приводят к затуханию колебаний. На примере системы

$$\frac{\partial u}{\partial t} = A\frac{\partial u}{\partial x} + B\frac{\partial^2 u}{\partial x^2}$$

была показана [1] возможность возникновения неустойчивости за счет включения «диффузионного» члена, тогда как чисто «гидродинамическая» задача приводит к нейтральному решению.

О КОЛЕБАНИЯХ ДИФФУЗИОННО СВЯЗАННЫХ ХИМИЧЕСКИХ ОСЦИЛЛЯТОРОВ

Г. Б. ЛИШУТИНА, Ю. М. РОМАНОВСКИЙ

Физический факультет МГУ

В работе [2] подчеркивалось, что рассмотрение распределенной нелинейной химической автоколебательной системы, в которой взаимодействующие вещества диффундируют в соседние точки пространства, сводится к весьма сложной математической задаче. В качестве первого шага в решении этой задачи выясним, каким образом взаимодействуют два химических осциллятора, изолированные друг от друга в пространстве, но имеющие между собой связь через диффузию. Рассмотрим сначала поведение двух простейших линейных регенерированных связанных систем типа системы Лотка:

$$\begin{gathered} y_1' = x_1, \\ x_1' = 2\delta x_1 - \omega_1^2 y + 2k(x_2 - x_1), \\ y_2' = x_2, \\ x_2' = 2\delta x_2 - \omega_2^2 y + 2k(x_1 - x_2). \end{gathered} \tag{1}$$

При написании системы (1) предполагалось, что в объемах 1 и 2 осуществляется полное перемешивание, а между объемами «через стенку» происходит диффузия лишь вещества «X». Для простоты мы считаем, что колебательные системы в объемах 1 и 2 отличаются лишь собственными частотами, ω_1 и ω_2. На рис. 1 изображена эквивалентная электрическая схема системы кинетических уравнений (1). Здесь предполагается, что сопротивление R «отрицательно». Величины параметров схемы равны

$$\omega_1 = \frac{1}{\sqrt{LC_1}}, \qquad \omega_2 = \frac{1}{\sqrt{LC_2}}, \qquad \delta = \frac{R}{2L}, \qquad k = \frac{R_д}{2L}. \tag{2}$$

[1] *З. Р. Искандер-Заде.* Вычислительная математика и математическая физика, 1966, 6, № 5, 921.

Заметим, что при $k = 0$ мы имеем систему несвязанных контуров, а при $k = \infty$ — одну колебательную систему с новой частотой $\omega = \sqrt{\frac{C_1 + C_2}{LC_1C_2}}$. При промежуточных значениях k может оказаться, что система связанных контуров будет уже нерегенерированной, колебания в ней будут затухать. Характеристическое уравнение системы (1) будет иметь вид

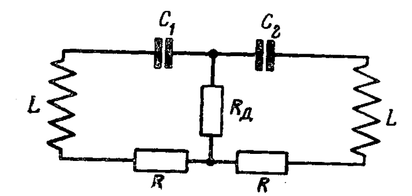


Рис. 1. Эквивалентная электрическая схема системы кинетических уравнений (1)

$$\lambda^4 + a_1\lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_3\lambda + a_4 = 0, \qquad (3)$$

где $a_1 = 4(k - \delta)$; $a_2 = \omega_1^2 + \omega_2^2 + 4(k - \delta^2) - 4k^2$; $a_3 = 2(k - \delta) \times$
$\times (\omega_1^2 + \omega_2^2)$, $a_4 = \omega_1^2\omega_2^2$.

Чтобы система была устойчива согласно условиям Гурвица, необходимо и достаточно:

$$1)\ a_1 > 0;\ 2)\ a_1a_2 - a_3 > 0;\ 3)\ (a_1a_2 - a_3)\ a_3 - a_1^2\ a_4 > 0;$$
$$4)\ a_4 > 0. \qquad (4)$$

Из анализа условий (4) следует, что система будет неустойчива при $k < \delta$; она становится устойчивой при $k > \delta$. При k, удовлетворяющем следующим условиям:

$$k > \frac{\omega_1^2 + \omega_2^2 + 4\delta^2}{8\delta}$$

или

$$k > \frac{(\omega_1^2 - \omega_2^2)^2}{8\delta(\omega_1^2 + \omega_2^2)} + \frac{\delta}{2}$$

система также может стать неустойчивой [3].

Заметим, что при $\omega_1 = \omega_2$ система всегда неустойчива, а при $\omega_1 \neq \omega_2$ характер неустойчивости зависит от конкретных значений параметров.

Теперь обратимся к исследованию двух связанных нелинейных автоколебательных систем на примере темновых реакций фо-

тосинтеза [4]:

$$\frac{dc_3}{dt} = c_3^2 - \alpha_2 c_3 c_6 + \alpha_0 + k_2(c_3' - c_3),$$
$$\frac{dc_6}{dt} = a_0(c_3^2 + \beta_3 c_3 c_6 - \beta_2 c_6^2) + k_2(c_6' - c_6), \quad (5)$$
$$\frac{dc_3'}{dt} = c_3'^2 - \alpha_2 c_3' c_6' + \alpha_0 + k_1(c_3 - c_3'),$$
$$\frac{dc_6'}{dt} = a_0'(c_3'^2 + \beta_3 c_3' c_6' - \beta_2 c_6'^2) + k_2(c_6 - c_6').$$

Здесь c_3, c_6, c_3', c_6' — концентрации триозы и гексозы в изолированных друг от друга «клетках» и k_1, k_2 — соответствующие коэффициенты диффузии. Величины a_0 α_i и β_i имеют тот же смысл, что и в [4]. Заметим, что a_0 и a_0' зависят от среднего уровня освещенности и могут отличаться друг от друга [1].

Прежде чем исследовать поведение нелинейной системы (5), найдем для нее, как это было сделано для (1), условия устойчивости стационарного состояния $c_3^0 = c_6^0 = c_3'^0 = c_6'^0 = 1$. Используя численные значения коэффициентов α_i и β_i и полагая

$$c_3 = 1 + x_1, \; c_3' = 1 + x_2, \; c_6 = 1 + y_1, \; c_6' = 1 + y_2, \quad (6)$$

п олучим для малых отклонений x_1, y_1, x_2, y_2 линеаризованную систему

$$\frac{dx_1}{dt} = (1-\varepsilon)x_1 - (1+\varepsilon)y_1 + k_1(x_2 - x_1),$$
$$\frac{dy_1}{dt} = \gamma_1(x_1 - y_1) + k_2(y_2 - y_1), \quad (7)$$
$$\frac{dx_2}{dt} = (1-\varepsilon)x_2 + (1+\varepsilon)y_2 + k_1(x_1 - x_2),$$
$$\frac{dy_2}{dt} = \gamma_2(x_2 - y_2) + k_2(y_1 - y_2),$$

где $\gamma_1 = \frac{8}{7}a_0$, $\gamma_2 = \frac{8}{7}a_0'$, $\varepsilon = \alpha_0$, $\alpha = 1 - \varepsilon$.

Коэффициенты характеристического уравнения (3) системы (7) имеют следующий вид:

$$a_1 = 2(k_1 + k_2) + \gamma_1 + \gamma_2 - 2\alpha,$$
$$a_2 = (k_1 + k_2)(\gamma_1 + \gamma_2 - 2\alpha) + (\gamma_1 + \gamma_2)(k_2 + 2\varepsilon - \alpha) - - 2\alpha k_2 + 4k_1 k_2 + \gamma_1\gamma_2 + \alpha^2,$$
$$a_3 = 2k_1k_2(\gamma_1 + \gamma_2 - 2\alpha) + (\gamma_1 + \gamma_2)[(k_1 + k_2)(2\varepsilon - \alpha) - - 2\varepsilon\alpha] + 2\gamma_1\gamma_1[k_1 + 2\varepsilon] + 2\alpha^2 k_2,$$
$$a_4 = 2\varepsilon[k_2(2k_1 - \alpha)(\gamma_1 + \gamma_2) + 2(\varepsilon + k_1)\gamma_1\gamma_2].$$

Результаты исследования устойчивости системы (7) в зависимости от характерных величин k_1, k_2, γ_1, γ_2 сведены в таблицу. Столбцы этой таблицы соответствуют условиям устойчивости (4). При $k_1 = k_2 = 0$ точка бифуркации системы определяется величиной $1 - \varepsilon$, причем при $\gamma < 1 < \varepsilon$ наблюдаются нарастающие колебания. Выбор диапазона значений k определился тем соображением, что k_1 и k_2 должны не слишком отличаться от коэффициентов системы.

Из таблицы следует, что неустойчивый характер состояния равновесия $c_3^0 = c_6^0 = c_3'^0 = c_6'^0 = 1$ сохраняется в случаях, когда только один из коэффициентов k_1 или k_2 отличен от нуля, либо когда $k_1 = k_2 < 0{,}4$. Характер неустойчивости может быть как колебательный, так и апериодический. Могут наблюдаться и одновременно оба вида неустойчивости.

Ввиду того, что система (5) имеет почти релаксационные решения, применить известные аналитические методы для исследования взаимной синхронизации не представляется возможным. Поэтому исследование взаимной синхронизации проводилось на нелинейной аналоговой машине. На рис. 2 и 3 приведены типичные осциллограммы зависимостей $c_3(t)$, $c_6(t)$ и $c_3'(t)$, $c_6'(t)$. При этом на рис. 2 показан случай несинхронных колебаний, а на рис. 3 — случай синхронных колебаний.

Характеристика синхронных режимов, соответствующих различным параметрам, приведена также в таблице (последний столбец). Если стационарное состояние в системе устойчиво, то не наблюдается синхронного режима. В случае, когда выполняется лишь условие колебательной неустойчивости, наблюдается устойчивый синхронный режим колебаний. При увеличении амплитуды обоих осцилляторов сближаются по величине, а частота синхронных колебаний стремится к меньшей «парциальной» частоте. Время установления синхронного режима в зависимости от начальных условий равно 2—8 периодам. При одновременном выполнении условий колебательной и апериодической неустойчивости наблюдаются устойчивые колебания в обоих осцилляторах. При этом в одном из них амплитуды в десятки раз больше, чем в другом, а колебания происходят в противофазах. При выполнении одного условия апериодической неустойчивости синхронных колебаний не наблюдается, и система стремится к новому стационарному состоянию. В этом случае необходимо провести дополнительные исследования, чтобы подтвердить результаты, полученные на аналоговой машине.

Биохимический смысл полученных результатов заключается в том, что в двух связанных через диффузию «клеточных» осцилляторах могут возникать самые разнообразные режимы.

Характер этих режимов существенно зависит от проницаемости стенок «клеток» для различных веществ, участвующих в реакциях. При этом коэффициенты k_1 и k_2 на самом деле могут

γ_1	γ_2	k_1	k_2	a_1	$a_1a_2 - a_3$	$a_3(a_1a_2 - a_3) - a_1^2a_4$	a_4	Характер стационарного состояния	Характер синхронного режима
0,9	0,8	0—0,3	$k_1 = k_2$	>0	<0	<0	>0	Колебательная неустойчивость	Устойчивый синхронный режим
0,9	0,8	0,4—1,0		>0	>0	>0	>0	Устойчивость	Колебания затухают
0,7	0,8	0—0,1		<0	<0	<0	>0	Колебательная неустойчивость	Устойчивый синхронный режим
0,7	0,8	0,2—0,3		>0	>0	>0	>0	То же	То же
0,7	0,8	0,3—1,0		>0	>0	>0	>0	Устойчивость	Колебания затухают
0,7	0,8	0—0,05	0	<0	>0	<0	>0	Колебательная неустойчивость	Синхронный режим, по мере увеличения амплитуды систем сближаются по величине
0,9	0,8								
0,9	0,8	0,05—1,0	0	>0	>0	<0	>0	То же	
0,9	0,8	0—0,2	0	<0	>0	<0	>0	» »	
0,7	0,8	0,2—1,0	0	>0	>0	<0	>0	» »	
0,9	0,8	0	0—0,04	<0	>0	<0	>0	Колебательная неустойчивость	Устойчивый синхронный режим
0,9	0,8	0	0,05—0,3	>0	>0	<0	<0	Колебательная и апериодическая неустойчивость	Синхронные колебания в противофазе с существенно различными амплитудами
0,9	0,8	0	0,3—1,0	>0	>0	>0	>0	Апериодическая неустойчивость	Система апериодически приходит к новому стационарному состоянию

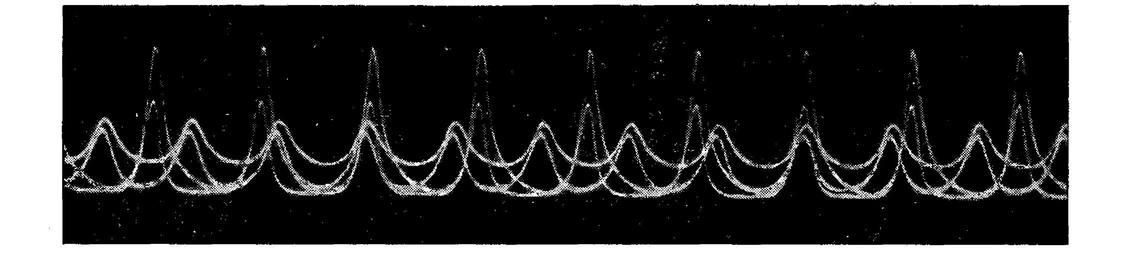


Рис. 2. Случай несинхронных колебаний несвязанных систем

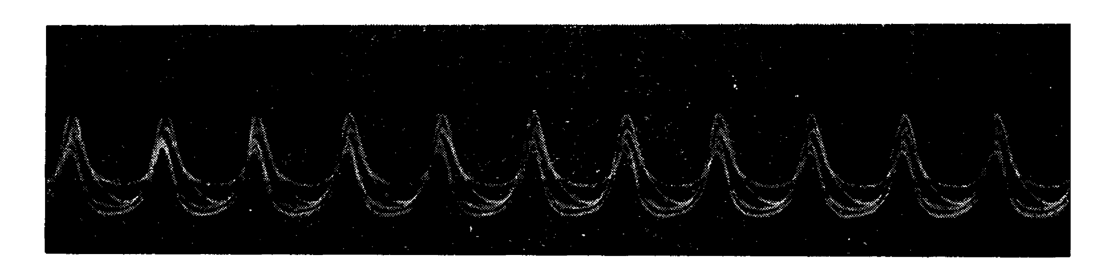


Рис. 3. Случай синхронных колебаний двух связанных систем

определяться не только проницаемостью перегородок для c_3 и c_6, но и проницаемостью их для других компонентов, входящих в цикл темновых реакций фотосинтеза.

* * *

Постановка этой задачи возникла в результате неоднократных дискуссий с Д. С. Чернавским, Н. В. Степановой, Л. Н. Григоровым, В. М. Шмальгаузеном, М. С. Поляковой и Л. И. Пентеговой.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Пентегова Л. И., Романовский Ю. М., Чернавская Н. М., Чернавский Д. С.* Вестник МГУ, сер. физ., 1966, № 3, 48.
2. *Романовский Ю. М., Сидорова Г. А.* Настоящий сборник, стр. 258.
3. *Теодорчик К. Ф.* Автоколебательные системы. ГИТЛ, 1952.
4. *Чернавский Д. С., Чернавская Н. М.* Настоящий сборник, стр. 51.

ПЕРИОДИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В НЕКОТОРЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ КОЛЕБАТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ЭВОЛЮЦИИ

А. М. МОЛЧАНОВ

Математический институт им. В. А. Стеклова АН СССР

Дооргапическая эволюция. Теория Дарвина имела решающее значение для объяснения принципов эволюции в живой природе. Сейчас накоплено, по-видимому, немало фактов, позволяющих утверждать, что эти общие принципы приложимы и к доорганической эволюции.

Мысль о том, что эволюция живого является продолжением (и ускорением) эволюции неживого, не является, разумеется, ни в малейшей мере новой. Непросто, однако, сформулировать в терминах физики и химии (а в идеале — в математических терминах) такие понятия, как «естественный отбор», «индивид».

В статье делается попытка сформулировать некоторые важные понятия эволюционной теории на математическом языке, точнее, на языке теории дифференциальных уравнений.

Что может быть общего у теории эволюции с дифференциальными уравнениями? Возникает естественный вопрос, почему вообще нужно формулировать эти понятия на языке, имеющем, казалось бы, весьма малое отношение к рассматриваемой теме.

Теория эволюции имеет дело прежде всего с такими понятиями, как индивид и вид. Существуют ли на языке дифференциальных уравнений соответствующие понятия? Постараемся сначала (в максимально абстрактных терминах) сформулировать понятие индивида.

Индивид. Индивид — это, по-видимому, такой объект (совершенно не обязательно живой), который можно выделить из окружения, противопоставить среде, изучать в какой-то мере независимо от всего остального, «индивидуально». На первый взгляд кажется, что это соответствует ближе всего физическому понятию «замкнутая система». Однако это не так.

В чем же отличительное, определяющее свойство индивида? Весьма правдоподобно выглядит предположение, что таким определяющим свойством индивида является информационная замкнутость системы.

Это означает следующее.

Индивид может (и должен) обмениваться энергией и веществом с окружающей средой, но этот обмен в основном определяется внутренним состоянием самого индивида, а не состоянием окружающей среды.

Состояние индивида. Индивид обладает некоторым множеством состояний, причем переход из одного состояния в другое определяется только его собственным или его предшествующим состояниями. Множество состояний, которые возможны для индивида, может быть очень велико (оно задается большим числом переменных) для сложных систем. К счастью, переменные обычно устроены иерархично. Это значит, что состояние в основном определяется небольшим числом главных переменных, а остальные описывают лишь менее существенные детали. Более того, если сосредоточить внимание на какой-нибудь детали, то она в свою очередь определяется небольшим числом переменных, а остальные — пусть и в большом количестве — снова мало существенны.

Сказанное позволяет считать, что для многих задач вполне достаточно описания индивида системой небольшого числа обыкновенных дифференциальных уравнений:

$$\frac{dx}{dt} = A(x).$$

Разберем некоторые из возможных возражений против такой постановки вопроса.

Первое возражение. Индивидом может быть автомат [1], поведение которого описывается не системой дифференциальных уравнений, а дискретной схемой, алгоритмом.

Дискретные модели. Если речь идет о реальной машине, физически реализованном автомате, то совершенно ясно, что алгоритмическое, дискретное описание есть не что иное, как удобная разрывная идеализация непрерывных, но весьма резких изменений, происходящих в таком приборе.

Если же алгоритм задан абстрактно, то весьма правдоподобна, хотя, по-видимому, никем не доказана, теорема о том, что любой такой алгоритм может быть интерпретирован как алгоритм численного решения для некоторого дифференциального уравнения. Поясним на простом примере это предположение. Пусть автомат имеет n состояний $S_1, \dots, S_n$, которые он проходит

---

[1] Автомат по Эшби (*Эшби.* Введение в кибернетику. ИЛ, 1960).

циклически $S_k \to S_{k+1}$, $S_n \to S_1$. Тогда такой автомат есть часть автомата, реализующего разностную схему для уравнений гармонического осциллятора

$$\dot{x} = -y,$$
$$\dot{y} = x.$$

Рассмотрим теперь общий автомат. Он задается конечным множеством состояний, соединенных стрелками, которые показывают переходы. Почти очевидно, что множество можно расположить в пространстве и дополнить до непрерывного векторного поля во всем пространстве, т. е. включить в непрерывную динамическую систему [1].

Хотя и не вполне точно, но можно сказать, что дискретные автоматы расположены среди обыкновенных дифференциальных уравнений так же, как рациональные числа среди действительных.

Память. Второе возражение — индивид может обладать памятью. Его поведение может определяться не только состоянием в данный момент, но и предшествующими моментами, т. е. его историей. Пример такого поведения моделируется интегро-дифференциальным уравнением

$$\frac{\mathrm{d}x}{\mathrm{d}t} = \int_0^t K(x)\,\mathrm{d}\tau.$$

В этом случае поведение системы с памятью эквивалентно поведению системы без памяти, но более широкой. Действительно, обозначим интеграл в правой части одной буквой

$$\int_0^t K(x(\tau))\,\mathrm{d}\tau = y.$$

Тогда система записывается в виде

$$\frac{\mathrm{d}x}{\mathrm{d}t} = y,$$
$$\frac{\mathrm{d}y}{\mathrm{d}t} = K(x).$$

По-видимому, при любом разумном определении «памяти» включение памяти [2] в «динамические переменные» системы порождает

[1] Возможность обратного включения (приближенного, конечно) доказывается ежедневно опытом многих программистов, интегрирующих дифференциальные уравнения на электронных вычислительных машинах, являющихся классическим примером дискретного автомата.

[2] Яркий пример — «собака и автомобиль» — содержится в цитированной гыше книге Эшби (стр. 168).

более широкую систему без памяти и с детерминированным поведением. С точки зрения дифференциальных уравнений, это утверждение близко по духу (двойственно) к утверждению о том, что система уравнений высокого порядка может быть сведена к системе первого порядка увеличением числа переменных.

Математик мог бы предложить (возражения третье и четвертое) модель «индивида», которая описывается разностными уравнениями или уравнениями с запаздывающим аргументом. Эти возражения есть просто варианты первых двух возражений.

Распределенные параметры. Возражение пятое состоит в следующем. Система может иметь бесконечно большое число степеней свободы. Тогда для описания ее поведения могут, например, понадобиться дифференциальные уравнения в частных производных. Об этом в сущности уже шла речь выше, когда разбирался вопрос о множестве состояний индивида.

В математике основным приемом решения задач с большим (и даже бесконечным) числом степеней свободы является аппроксимация задачи аналогичной задачей с меньшим (небольшим) числом степеней свободы. Разложение по собственным функциям, разложение в ряды, отыскание параметров в вариационных задачах, разностные схемы — все это в сущности есть аппроксимация «бесконечномерной» задачи более простой конечномерной. Успех этих методов показывает, что определяющих параметров бывает обычно немного. В тех же случаях, когда равноправных параметров в самом деле много, это нередко означает, что задача плохо поставлена и, вводя параметры иначе, мы опять-таки выделяем небольшое число определяющих переменных. Типичный пример такой ситуации — движение большого числа одинаковых частиц, когда введение (вместо необозримого количества переменных — координат и импульсов частиц) разумных общих величин — давления и плотности — позволяет просто ответить на основные вопросы о поведении такой системы в целом [1].

Равноправие моделей. Следовательно, хотя и существуют весьма различные математические модели поведения индивида (дискретные, непрерывные с памятью, с конечным и бесконечным числом степеней свободы и т. д.), все они, по-видимому, эквивалентны в том случае, когда любую из них можно аппроксимировать какой угодно другой с любой степенью точности. Поэтому за основу можно выбрать ту, которая больше по вкусу. Различия между ними могут иметь решающее значение при исследовании конкретных задач, но весьма мало существенны при методологическом анализе. Всюду в дальнейшем принята модель обыкновенных дифференциальных уравнений.

---

[1] Цена, которую мы платим за такое построение,— отказ от рассмотрения поведения отдельных частиц,— может оказаться слишком высокой в некоторых важных случаях.

Абстрактная схема и реальный объект. Итак, пусть поведение индивида описывается системой обыкновенных[1] дифференциальных уравнений

$$\frac{\mathrm{d}x}{\mathrm{d}t} = A(x).$$

Здесь x — вектор, имеющий несколько компонент, а функция $A(x)$ — векторная функция векторного аргумента[2]. Смысл компонент вектора x может быть очень разный и решающим образом зависит не только от того, какой индивид изучается, но и от того, с какой точки зрения и даже от того, на каких масштабах времени происходит изучение.

Допустим, что речь идет о живом существе, например млекопитающем. Если наше рассмотрение ограничено небольшими временами (порядка нескольких минут), то главными являются дыхание и работа сердца. На таких интервалах времени остальные функции (в физиологическом смысле этого слова) можно, по-видимому, считать постоянными (в математическом смысле этого слова), индивид достаточно хорошо моделируется сердцем и легкими, изучаемыми изолированно. В нашу задачу не входит сейчас обсуждение вопроса о том, как дальше строится физическая, а затем и математическая модель сердца — сошлемся на классические работы Ван дер Поля и его последователей. Заметим только, что в данном случае выделение существенных переменных индивида имеет морфологический смысл.

Орган-модель. Сердце локализовано не только функционально, но и геометрически. Последнее, разумеется, совершенно не обязательно. Если речь идет о газообмене, то сеть капилляров является органом — и соответственно моделью индивида в данном отношении,— локализованным только функционально, но отнюдь не объемно.

Если изучать поведение животного на больших отрезках времени, например порядка суток, то в первом приближении определяющими будут параметры, относящиеся к деятельности органов пищеварения. На таких временах лучшая модель животного — желудок. Другие функции организма могут считаться постоянными при этом рассмотрении.

Весьма любопытно сравнить прямо противоположные причины, по которым можно не учитывать различные отправления. «Долгопериодические» функции (такие, например, как размножение), имеющие масштабы времени порядка года или месяца, не успевают существенно измениться в пределах суток. Другие,

[1] Уравнения, правые части которых не содержат явно времени, носят выразительное название «автономных».

[2] $A(x)$, в частности, может быть линейной функцией и тогда $A = \frac{\partial A(x)}{\partial x}$ есть квадратная матрица.

«быстрые», как-то дыхание, меняются столь быстро, что имеют значения только средние по большому числу их собственных периодов [1].

Некоторые выводы. Беглый анализ, проведенный выше, приводит к следующим полезным идеям.

1. Хорошей моделью индивида часто является его собственный орган.

Слово «орган» следует понимать в его общем, так сказать, «кибернетическом» смысле. Например, мотор является одним из органов автомобиля, станок — органом цеха, арифметическое устройство — орган вычислительной машины, щель для монет — органом телефона-автомата.

2. Один и тот же реальный индивид может моделироваться совершенно разными моделями при изучении его на различных масштабах пространства и времени.

Так, в небесной механике земля — материальная точка, а при изучении сейсмических свойств — шар или даже полупространство.

Атом в элементарной кинетической теории газов — твердый шарик, а в теории взаимодействия вещества с излучением — квантовая система, описываемая уравнениями в частных производных.

3. Существуют индивиды, представляющие собой иерархию колебательных систем, «вложенных» друг в друга, по крайней мере в смысле масштабов времени. При моделировании таких систем необходимо спрашивать себя, «о каких масштабах времени идет речь?», и учитывать только те переменные, периоды которых сравнимы с изучаемым масштабом. Медленные переменные можно считать постоянными, а от быстрых останутся только их средние значения [2].

Устойчивость, неустойчивость и колебания. Если считать убедительными аргументы в пользу того, что каждому индивиду соответствует моделирующая его система дифференциальных уравнений, то ниоткуда не следует, что любой системе отвечает некий индивид.

Рассмотрим, например, систему уравнений, у которой есть одно-единственное состояние равновесия и притом устойчивое.

[1] Пример из другой области: пусть индивид — это гейзер, рассматриваемый на временах порядка нескольких извержений. Тогда условия, в которых он работает,— сечение и длина питающего канала, температура на входе, атмосферное давление на выходе и т. д.—можно считать постоянными. Осреднение по быстрым изменениям давления и других переменных приводит к простой релаксационной модели гейзера. Ясно, что в принципе механизм работы гейзера тот же, что и у неоновой лампы, хотя совсем непросто установить соответствие между параметрами этих моделей.

[2] Статистические схемы возникают, как правило, при отбрасывании быстрых переменных. Поэтому всегда можно говорить прямо об «осреднении» по мере в фазовом пространстве, избегая более чем двусмысленного и дискредитированного философскими спекуляциями термина «вероятность».

Кажется, что это пример хорошей модели хорошо уравновешенного индивида. Однако если вдуматься поглубже, то окажется, что такая система не отвечает нашему интуитивному представлению об индивиде. Ведь индивид что-то делает, с ним что-то происходит, он меняет свое состояние. Если же он приходит в одно-единственное состояние, то интуитивно это воспринимается как гибель системы. Система приходит в состояние устойчивого равновесия и перестает быть системой, способной к движению. Другой, противоположный случай,— когда система неустойчива, также не отвечает представлению об индивиде, ибо означает в сущности прогрессирующую несовместимость частей системы, приводящую ее к распаду.

Лучше всего представлению об индивиде, как о системе, которая, с одной стороны, сохраняет свое строение, а с другой — способна к внутреннему движению, отвечают поэтому колебательные системы.

Большие промежутки времени. Итак, системы, описывающие индивид, должны быть колебательными системами. Это утверждение можно понять еще следующим образом.

Пусть когда-то давным-давно существовали разнообразные объекты. С тех пор прошло много времени, протекли миллиарды лет. Какие объекты остались с тех давних времен, кто выдержал испытание временем?

Устойчивые? Нет, так как они давно уравновесились, стали частью среды. Вспомним, что относительное постоянство является отличительной чертой именно среды.

Неустойчивые? Нет, так как они распались.

Следовательно, имеют шанс «выжить», сохраниться только колебательные системы, процессы и объекты.

Этому утверждению противоречит на первый взгляд несомненное существование неустойчивых объектов. Ярким примером активного, неустойчивого объекта является свободный кислород атмосферы. Но мы знаем[1], что кислород — не что иное, как продукт жизнедеятельности морских водорослей (на 90%) и вообще зеленых растений (на 10%).

По-видимому, в такой среде, как Земля, которая громадное количество времени находится в состоянии слабопеременного «проточного» (излучение Солнца!) равновесия, неустойчивые объекты могут существовать только как постоянно возобновляемый продукт деятельности нейтральных колебательных систем.

Уточнение. Переменные и параметры. В математической модели индивида его поведение всегда одинаково и ни от чего не за-

---

[1] «Физика и химия жизни», ИЛ, 1960, стр. 34. Темп возобновления 10^{-4} за год. Это значит, что за время существования фотосинтеза (10^9 лет) водоросли 100 тыс. раз упрямо возвращали в атмосферу каждую молекулу O_2.

висит. Но поведение реального индивида будет различным в различных средах. Можно попытаться учесть это обстоятельство, вводя зависимость правых частей от дополнительных переменных параметров

$$\frac{dx}{dt} = A(x, \alpha).$$

Параметр α подобно переменному x является вектором, число компонент которого, вообще говоря, никак не связано с числом компонент вектора x. Естественно считать, что индивид не перестает быть индивидом и притом тем же самым[1] индивидом, если параметры немного изменились. Обойдем молчанием весьма щекотливый вопрос о том, что такое «немного», и разберем подробнее смысл и роль параметров α.

Индивид и среда. Будем помещать индивид в различные среды. До тех пор, пока он вообще в состоянии работать как индивид, среды классифицируются только по результатам их воздействия на индивид. Пока изучается данный индивид, объем и форма информации, необходимой для предсказания поведения индивида, определяются только строением индивида и ничем больше. Если, в частности, среда такова, что ее воздействие на индивид не меняет параметра α, то такую среду следует считать постоянной. Возьмем такой классический прибор, как термометр. В чем смысл измерения температуры? В том, по-видимому, что значение температуры позволяет предсказать какие-то явления. Так, если температура ниже нуля, то вода замерзает, а если выше нуля, то лед тает. Стоит подчеркнуть, что предсказываются только финальные состояния, а не детали переходящего процесса.

Напрашивается естественное обобщение.

Если имеется любой индивид, то стационарные значения его параметров α следует рассматривать как обобщенную «температуру» среды.

Такое словоупотребление подчеркивает два важных обстоятельства. Первые — обычная температура характеризует не только и не столько среду, сколько поведение очень простых «скалярных» систем в этой среде. Второе — чем сложнее изучаемый индивид, тем более сложной является «температура», характеризующая его равновесие со средой. Так, например, при задании химической системы нужно задавать не только температуру, но и химический потенциал.

---

[1] Говорят, правда, что в прошлом веке один французский художник изобразил Луи-Филиппа в виде перезревшей, готовой упасть груши. Представ перед судом, он с непостижимой быстротой набросал семнадцать рисунков, самый левый из которых был несомненный Луи-Филипп, а самый правый столь же несомненная груша, и попросил суд точно указать ему, где именно надлежало остановиться, дабы избежать оскорбления величества.

Необходимость разнообразных «термодинамик». Сказанное приводит к выводу, что термодинамика (на редкость неудачный термин, значительно точнее было бы — «термостатика») есть наука о равновесных средах для максимально простых индивидов. имеющих один-единственный параметр — внутреннюю энергию.

В этом смысле обычная термодинамика является, конечно, наиболее универсальной теорией, но именно по этой причине она почти бесполезна для изучения сколько-нибудь сложных систем [1], она для такого изучения просто-напросто слишком груба.

С изложенных позиций представляется поэтому заранее обреченной на неудачу любая попытка объяснить принципами типа «минимум потока энтропии», поведение не только живых, но даже сколько-нибудь сложных неживых систем.

Сложные системы не характеризуются только энтропией или вообще одним (каким угодно) числом именно потому, что уже задание равновесных сред [2] требует задания всех параметров α. Разумеется, в число этих параметров входят и температура и химический потенциал, но может быть еще и много других параметров.

Резюмируем. Равновесие индивида со средой характеризуется значениями его внутренних параметров α. Простейшие (энергетические) системы требуют для своего описания только одного параметра — температуры. Более сложные системы содержат наряду с температурой и другие параметры, а в наиболее тонких случаях энергетические представления и, в частности, энтропия могут оказаться второстепенными.

Учет среды в математической модели. Всю «литературную» модель индивида в среде, на которую истрачено несколько страниц, можно «ужать» до двух строчек уравнений:

$$\frac{dx}{dt} = A(x, \alpha),$$
$$\frac{d\alpha}{dt} = \varepsilon B(x, \alpha).$$

Эта запись весьма содержательна. Здесь проведено четкое разделение переменных индивида и его параметров. Указано, что такое разделение имеет точный смысл только при $\varepsilon = 0$, а при малых ε оно носит только асимптотический характер. Наличие малого параметра подчеркивает главное: влияние среды есть процесс значительно более медленный, чем внутренние изменения индивида. В такой модели предположена довольно вы-

[1] Существуют соединения, стероизомеры которых ядовиты. Никакое вычисление энтропии не поможет уберечься от яда, так как энтропия не знает «где лево, а где право».

[2] Подчеркнем, речь идет о равновесной среде, т. е. о постоянстве параметров α, а не о равновесии (т. е. постоянстве x) индивида, так как, с нашей точки зрения, равновесие индивида равносильно его гибели.

сокая степень общности: влияние среды зависит от состояния индивида, так как правая часть уравнения для α зависит и от α и от x. Это может приводить к появлению предпочтительных состояний. Более подробно этот тонкий вопрос здесь разбираться не будет. Однако один важный аспект следует разобрать уже сейчас.

В простейших случаях, например при устойчивом периодическом режиме быстрых движений $x(t)$, можно показать, что вместо параметра α допустимо ввести новый параметр β по формуле

$$\beta = \alpha + \varepsilon P(x, \alpha, \varepsilon),$$

после чего систему можно записать в виде

$$\frac{dx}{dt} = A(x, \beta)$$
$$\frac{d\beta}{dt} = \varepsilon B(\beta),$$

т. е. убрать быстрые переменные x из системы для медленных переменных. Это весьма важный факт.

Мера индивидуальности индивида. Формула для β особенно выразительно подчеркивает приближенный характер противопоставления параметров индивида его «внутренним» переменным. Довольно ясно, что это прямо относится к главному вопросу о самой возможности выделения индивида из среды. Однако сейчас мы в состоянии изъясняться уже более точно. Малый параметр ε дает количественную меру точности, с которой можно говорить об индивиде. Этому параметру можно придать более наглядный смысл, заметив, что $n = \frac{1}{\varepsilon}$ дает по порядку величины число периодов собственных колебаний, за которые происходят существенные (порядка единицы) изменения параметров. Это число довольно точно соответствует понятию «добротность» в радиотехнике, где оно, к слову сказать, обычно имеет величину порядка 10^4. Таким образом, «мера неиндивидуальности» ε есть обратная величина «добротности». Любопытно сравнить добротность таких индивидов, как человек, Земля и электронная вычислительная машина. В качестве основного периода возьмем биение сердца, один год и время выполнения элементарной операции; а за большой интервал выберем среднюю продолжительность жизни, время существования Земли и время между двумя сбоями. Получается, что Земля имеет добротность 10^{10}, человек 10^9 и машина 10^6. Самое главное, что все это очень большие числа.

Вернемся к системе уравнений. Во многих вопросах интересуются только изменением параметров индивида. В этих случаях естественно оставить только уравнение для β

$$\frac{d\beta}{d\tau} = B(\beta),$$

введя, конечно, медленное «эволюционное»[1] время

$$\tau = \varepsilon t,$$

так как время t, связанное с быстрыми переменными x, не характерно для медленных изменений параметров. Произошло расщепление системы, выделение независимой системы для медленных переменных. Это расщепление, имеющее принципиальное значение, часто является источником терминологической путаницы. Так, например, говорят о стационарных, да еще устойчивых[2] состояниях индивида. На самом же деле речь идет о стационарных значениях параметров α, а вовсе не о стационарных значениях x, что означало бы гибель индивида.

Сложность системы и колебания. Важную роль колебательных систем можно понять и с нашей новой точки зрения. Будем помещать индивид в различные среды, т. е. менять α. Система дифференциальных уравнений движения[3] имеет обычно положение равновесия, т. е. точку x_0, для которой $A(x_0) = 0$. Характер стационарной точки зависит, конечно, от параметра α. В частности, величины действительных частей собственных значений линеаризованной системы[4] также будут функциями параметров α. Приравняем нулю[5] одну из действительных частей

$$p(\alpha) = \operatorname{Re} \lambda(\alpha) = 0.$$

Даже если параметр α всего один, это уравнение, вообще говоря, имеет решение. Корни уравнения определяют критические значения параметра, при которых система может попадать в колебательные режимы, так как собственные значения будут чисто мнимыми. Если параметров α не один, а два, то можно рассчитывать на получение двухчастотных колебаний и т. д.

---

[1] Во избежание недоразумений заметим, что здесь термин «эволюция» относится к медленным изменениям индивида (например, возрастные изменения). О связи эволюции индивида и вида см. ниже.

[2] Нередки снисходительные усмешки по поводу тех, кто не понимает, что «в природе реализуются только устойчивые состояния». Автор смиренно сознается, что относится к числу еретиков, полагающих, что индивиду нет решительно никакой надобности находиться в «устойчивом» состоянии. Индивиду куда больше смысла сделать устойчивыми как раз такие значения внешних (так сказать «защитных») параметров α, при которых он имел бы максимальную внутреннюю свободу. Автор склонен видеть в количестве независимых частот, которые имеют внутреннее движение, меру этой внутренней свободы, меру сложности организации индивида.

[3] «Механистическая» привычка! Следовало бы говорить об уравнениях поведения.

[4] Примечание для нематематиков. Эти три родительных падежа подряд соответствуют (читать надо с конца!) трем обрядам, которые совершаются при исследовании на устойчивость: 1) систему линеаризуют; 2) вычисляют собственные числа; 3) берут действительные части этих собственных чисел. После того как это проделано, ответ иногда получается, иногда не получается.

[5] Это как раз тот случай, о котором в предыдущей сноске было сказано «иногда не получается».

Итак, в пространстве параметров имеются поверхности (меньшего числа измерений), каждая точка которых определяет систему, обладающую сложным, в частности, колебательным движением. Ясно, что поведение[1] индивида будет тем более сложным, чем бо́льшим количеством внутренних параметров он располагает.

Возникает следующая картина. В пространстве параметров существуют точки, которым соответствует очень простое поведение индивида — например, гибель, так как соответствующая система уравнений обладает одним устойчивым состоянием.

Существует, однако, поверхность, на которой возникает колебательное поведение. В точках, близких к этой границе (со стороны гибели), индивид хотя и гибнет, но это происходит по типу колебательного разряда. Чем ближе к границе, тем дольше длятся колебания, пока, наконец, на самой границе они не становятся чисто периодическими.

Механизмы усложнения. Переход системы через критическую границу имеет принципиальное значение. Становится ясным прежде всего, что разделение переменных на параметры и внутренние переменные имеет только асимптотический (предельный при $\varepsilon \to 0$) смысл. Более того, получается, что в математической модели уже заложена возможность усложнения индивида.

В самом деле, при переходе через критическую границу система приобретает лишнюю колебательную степень свободы, так как одно из переменных, имевших ранее свойство параметра (оно стремилось уравновеситься), становится теперь равноправным внутренним колебательным переменным.

Более внимательный анализ приводит к выводу, что уравнения подсказывают по крайней мере два механизма усложнения, которые могут иметь эволюционное значение.

«Биорезонанс». Первый из них состоит в том, что индивид попадает на границу устойчивости по одному из своих эволюционирующих параметров. Очень соблазнительно интерпретировать этот переход как попадание индивида в «трудные[2] условия».

Но если все предыдущее верно, то возникает следующая увлекательная возможность.

Самый факт попадания в трудные условия может создавать предпосылки для преодоления этих трудных условий. В самом деле, если несколько индивидов попали в колебательный режим, то созданы условия для возникновения резонанса, причем возникающее объединение имеет, так сказать, многоклеточный характер.

---

[1] Заметим, что точке в пространстве параметров α отвечает траектория (поведение) в пространстве состояний x. Очень важно не путать эти два типа переменных.

[2] Можно думать, что рассмотрение проточных систем приведет к утверждению, что при довольно широких предположениях увеличение «нагрузки» на проточную систему вызывает появление колебательных режимов.

Конечно, такой резонанс не обязательно означает усложнение организации. Может случиться, что из двух «резонирующих» индивидов один просто существует за счет другого: происходит, например, необратимая перекачка энергии из одного маятника в другой.

Но может случиться и так, что в результате получится более сложная организация. Очень интересна математическая задача — выяснить условия, при которых в модели может происходить это замечательное явление.

Релаксационные колебания. Есть другая интересная возможность эволюционного усложнения организации. Представим себе систему типа химической, жизнедеятельность которой подавляется конечными продуктами этой жизнедеятельности. Пусть, далее, есть другая система, для которой эти продукты являются исходным материалом, условием ее работы.

В этом случае явления развиваются, так сказать, в обратном порядке.

Сначала возникают резкие релаксационные колебания, так как использование «связующего» продукта носит случайный характер. Грубо говоря, второй индивид «где-то бродит» потому, например, что первый выдает еще слишком мало продукции[1] и «с нее сыт не будешь».

Затем система налаживается и резкие колебания сглаживаются, переходя, в идеале, к ровной стационарной работе.

Один индивид или два? Внимательный читатель уже заметил, вероятно, что совершается некий «обман» — все время речь шла только об одном индивиде, а сейчас их оказалось уже два. Однако в формальной математической схеме никакого противоречия нет. Эта схема оказывается достаточно богатой и гибкой, чтобы включить в себя на равных правах обе схемы: и последовательного и параллельного объединения.

Математически это выглядит так: если у нас есть «n» индивидов сорта x и столько же индивидов сорта y, то мы объявляем «компаунд-индивидом» просто пару $z = (x, y)$ и уравнения для z_k записываются вполне аналогично уравнениям для x_k.

Поэтому, когда в математической модели ожидается возникновение нового индивида из двух старых, можно считать, что все время есть один сложный индивид. Только в одних предельных условиях (например, при $t \to -\infty$) единая система распадается на две независимые, а в других (при $t \to +\infty$) может потерять смысл разбиение системы на части.

Такой прием изучения сложных систем давно известен в физике. Хороший тому пример — метод активированного комплекса в квантовой химии.

---

[1] А выдает он ее мало потому, что его вовремя от нее не освобождают.

Затягивание среды. Выход индивида на критическую границу независимо от того, как именно этот выход происходит, может иметь еще одну интерпретацию. Мы различаем внешние и внутренние переменные. При качественном скачке, когда индивид становится другим, часть бывших внешних параметров становится внутренними параметрами. Таким, образом, новый индивид можно рассматривать как старый индивид, присоединивший[1] к себе часть среды. Такое закрепление оптимальной среды — вещь весьма обоюдоострая: жить, конечно, стало легче, но зато теперь необходимо защищать это благоприобретение. Эта необходимость может стать стимулом новой экспансии, и так — до тех пор, пока центробежные факторы не уравновесят центростремительные.

Морфология и кинетика. В заключение бегло коснемся интересного вопроса о связи строения и функционирования.

Колебательные системы, являющиеся предметом рассмотрения, как правило, как-то «устроены». У них есть обычно пространственно разделенные специализированные части. Тот же гейзер имеет подводящий канал, полость, где происходят вскипание и выход в атмосферу — явная пространственная гетерогенность, которая и является причиной колебаний.

Несомненно, что сейчас причина колебаний — гетерогенность. Но что послужило причиной появления самой гетерогенности? Ведь гейзер сам себя устроил. Вытекала горячая вода, охлаждалась, попадая на поверхность, выпадали отложения, которые и создали структуру гейзера.

Если даже такая «монотонная» кинетика способна к созданию структур, то какова же формообразующая роль колебательных химических реакций?

Напрашивается вывод: *нынешняя структура — следствие вчерашней кинетики. Биологические структуры есть морфологическое закрепление кинетических свойств больших молекул*[2]. Форма этого высказывания, возможно, излишне категорична. Однако, суть дела состоит в том, что в эволюционном аспекте изучение кинетики есть вместе с тем изучение морфологии (или наоборот). Совсем непросто, конечно, в каждом конкретном[3] случае увидеть, как именно кинетика порождает структуру, но от этого задача не становится менее важной.

---

[1] Затягивание среды не есть выдумка математика. Приведем два интересных примера. Кровь животных по солевому составу близка морской воде — миллиард лет носим мы в себе родимую стихию. Другой пример — термиты, которые, добравшись до средних широт, дотащили в термитниках температуру и влажность тропического пояса.

[2] Большие молекулы в свою очередь представляют собой материализованную кинетику малых молекул.

[3] Например, волнующая задача о физиологическом значении конформационных движений ферментов.

Что же сказано в статье? Выдвинуто предположение, что в теории нелинейных колебаний существует задача, очень близкая по духу к общим задачам эволюционной теории.

Это — задача о поведении на больших временах $(t \sim \frac{1}{\varepsilon}$ или даже больше) решений системы уравнений вида:

$$\frac{dx}{dt} = A_0(x) + \varepsilon A_1(x, \varepsilon).$$

Основная часть статьи посвящена переводу на язык уравнений важнейших понятий теории эволюции. Смысл этой деятельности автор видит в том, что каждое переведенное таким образом понятие вырвано тем самым из цепких объятий «биологической специфики». За ним сразу выстраивается вереница физических, химических и даже экономических объектов, которые оказываются «гомологичными» математической модели.

Существуют прямо противоположные точки зрения на то, как далеко может быть продвинут аксиоматический метод в изучении биологических явлений. Одни считают, что можно промоделировать все, другие — что ничего. Точка зрения автора состоит в том, что «все» моделировать невозможно да и не нужно, а вот «главное» нужно стремиться аксиоматизировать.

Если понимать под «главным» поведение систем в критических ситуациях, то обычно оказывается — если угодно, в этом и состоит «символ веры»,— что поведение системы бывает критическим по небольшому числу переменных, критические явления могут быть хорошо описаны довольно простыми моделями.

С заключительным замечанием согласятся, вероятно, и сторонники математической «неописуемости» живых систем.

Чем дальше будет продвинута работа по моделированию, тем яснее мы будем понимать, что же есть «истинно биологического» в живых системах, такого, что не поддается уж никакому химико-физико-математическому описанию.

ОБСУЖДЕНИЕ

Б. В. Вольтер. Я хочу сказать несколько слов о связи «трудных условий» и колебательных режимов. Это, возможно, будет еще одним примером к сообщению А. М. Молчанова.

Занимаясь автоматизацией самых различных химических реакторов, мы неоднократно наблюдали их в колебательных режимах. Чаще всего такие режимы появлялись вблизи границы допустимых условий работы, т. е. тогда, когда реактор оказывался в «трудных условиях».

Для большинства реакторов полного смешения статическая характеристика (например, зависимость температуры в реакторе от температуры входной смеси) имеет два экстремума, являющиеся точками бифуркации, которые можно назвать критическими или «трудными точками». Если входную температуру поднимать выше максимума статической характеристики, то произойдет срыв режима, что часто носит характер теплового взрыва. Если охлаждать входную смесь ниже минимума статической характеристики, то реакция заглохнет. Поэтому точки бифуркации можно считать относящимися к трудным условиям. Интересно, что колебательные режимы появляются вблизи точек бифуркации.

О МАТЕМАТИЧЕСКОМ МОДЕЛИРОВАНИИ КОЛЕБАТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В БИОЛОГИЧЕСКИХ И ХИМИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

И. А. ПОЛЕТАЕВ

Институт математики Сибирского отделения АН СССР, Новосибирск

Математическое моделирование в настоящее время привлекает всеобщее внимание, поскольку стало почти общепринятым рассматривать модель естественнонаучного объекта как основу теории.

Первые шаги для консолидации усилий биологов, биофизиков, биохимиков и математиков разумно делать именно в изучении процессов периодических, обладающих рядом черт, которые облегчают их изучение.

Постепенно накапливается опыт по, так сказать, «технологии» моделирования, появляется соответствующая терминология, требующая обсуждения, уточнения и затем распространения.

Обычно принято называть «моделью» некоторого естественного объекта другой объект, который в силу природы или конструкции обладает теми же существенными признаками и свойствами, что и первый. Набор признаков, выделяемых как «существенные» и отображаемых в модели, вообще может быть произвольным и обычно определяется целью исследования.

Различают модели «реальные» (естественные) и «знаковые». Они сохраняют существенные признаки моделируемого объекта: первые — в силу своей природы (например, животное — модель человека в медицинском эксперименте), вторые — в силу наложенных условий (например, система обыкновенных дифференциальных уравнений — модель совокупности химических процессов). Совокупность признаков модели, отличающих ее от оригинала, принято называть «реализацией» модели.

Существует несколько, так сказать, «излюбленных» реализаций, или «модельных объектов», которые особенно часто применяются в качестве аппарата моделирования. Среди реальных моделей можно назвать, например, плодовую мушку как генетический модельный объект, среди знаковых — исчисление высказываний, линейную алгебру и те же обыкновенные дифференциальные уравнения.

Для знаковых моделей совокупность сведений о модельных объектах именуют «метатеорией» модели. Модель формулируется в пределах метатеории как совокупность ограничений (всегда истинных, в пределах модели, высказываний), описывающих существенные признаки и свойства объекта моделирования.

«Математической моделью» называется модель, использующая один из разделов математики в качестве метатеории.

Хорошо построенная модель позволяет четко проследить введенные в нее гипотезы относительно частей (элементов) оригинала и их взаимодействий. Работающая модель (например, решение системы дифференциальных уравнений) дает возможность обозревать функционирование в целом, так сказать, «феноменологически». Сравнение с функционированием оригинала допускает критическую оценку пригодности принятых гипотез, их уточнение или замену.

В сущности этот процесс так или иначе всегда осуществляется любым естествоиспытателем в ходе исследования. Математическое моделирование отличается лишь теми существенными преимуществами, что представляет собой четко прослеживаемый формальный процесс, обладает доказательной силой и позволяет проследить весьма далекие следствия принятых гипотез.

Уместно заметить, что математическое моделирование, по глубокому убеждению многих, в сущности *не* принадлежит математике, которая служит лишь метатеорией — «языком» модели. Формулировка гипотез (например — биологических), используемых в модели, несомненно, является прерогативой биолога. При этом изложение гипотез на языке математики является отнюдь не тривиальной задачей и вызывает немалые трудности. На этом этапе часто бывает полезна и даже необходима помощь математика. В последнее время наблюдается тенденция выделения деятельности по составлению моделей («формулировка задачи»!) в самостоятельную профессию.

При построении моделей всегда имеется соблазн учесть и отобразить как можно больше признаков оригинала («широкая» модель) и соблюсти соответствие модели и оригинала до мелких частей и деталей структуры («сильная» модель). Часто такая тенденция приводит к громоздкости и даже нереализуемости модели. Практика моделирования показывает, что наиболее обильные и ценные результаты приносят «слабые» модели с высокой степенью идеализации и сохранением лишь фундаментальных свойств оригинала. Если же задачи исследования требуют непременно сильных моделей, то лучше строить их не сразу, а по этапам, моделируя вначале части объекта, а затем — после упрощения моделей частей (достигается специальными приемами, например — использованием жребия и др.) — строя модели целого из моделей частей.

Хорошо построенная модель позволяет ответить на ряд вопросов, не прибегая к эксперименту с оригиналом. Совокупность сведений об оригинале, полученная (выводимая) из его модели, образует теорию объекта. Таким образом, модель не представляет собой теории, но является основой для построения таковой.

Пусть, например, система дифференциальных уравнений (быть может, с неизвестными коэффициентами) является моделью

некоторой совокупности химических реакций. Если вид системы правильно описывает ход реакций, то можно подобрать условия для конечного числа таких экспериментов, чтобы по их результатам определить неизвестные коэффициенты системы. Тогда результаты многих новых опытов могут быть предсказаны только с помощью модели. Требование о возможности подобных предсказаний является естественным требованием ко всякой естественнонаучной теории.

Биология, тем более биофизика и биохимия подошли сейчас, по-видимому, к необходимости создания и использования идеализированных объектов-моделей, наподобие тех, которые давно уже используются, например, в механике и даже лежат в основе этой науки (материальная точка, абсолютно твердое тело и др.). Построению, испытанию и использованию таких моделей в биологии следует посвящать время и усилия.

Следует заметить, что наиболее распространенной метатеорией моделей является аппарат теории обыкновенных дифференциальных уравнений. Это объясняется, быть может, традицией, идущей от Вольтерра́ и Лотка. Однако в ряде случаев природа и сложность моделируемого объекта требуют расширения этого аппарата. Можно сказать, что метатеория, включающая в себя не только формулы или совокупности формул, но и алгоритм (т. е. систему формул, порядок применения которых определяется результатами заданных проверок признаков), позволяет успешно моделировать гораздо более широкий класс объектов [1].

Рядом авторов справедливо отмечается необходимость «общего языка» для специалистов разных профилей, заинтересованных в изучении колебательных процессов. Нам представляется, что предлагаемый при этом для общего применения язык классической теории колебаний вряд ли может иметь успех. Дело в том, что значительная (если не подавляющая) часть биологических систем имеет — это наше глубокое убеждение — по своей природе мало общего с «классическими» колебательными системами (маятник, резонатор, волна). Биологические системы богаты запасами свободной энергии, хранимыми в различной форме и в разных местах. Эти запасы используются отдельными порциями под влиянием весьма слабых воздействий («сигналы»). Поэтому, например, весьма низкая добротность биологической системы, рассматриваемой как резонатор, может не воспрепятствовать возникновению в ней колебаний. Природа этих колебаний сильно отличается от колебаний в резонаторе. Отсюда, в частности, следует, как нам кажется, и вывод о необходимости расширения математического аппарата моделирования биологических процессов, о котором упоминалось выше.

---

[1] Мы постарались показать это в статье, опубликованной в сборнике «Проблемы кибернетики» (1963, вып. 16).

ТЕРМОДИНАМИКА И ЭВОЛЮЦИЯ

А. М. МОЛЧАНОВ

Математический институт им. В. А. Стеклова АН СССР

Биология и математика. Развитие биологических исследований в последнее время стимулирует возрастающий интерес к колебательным химическим процессам. Все большее число исследователей приходит к мысли, что именно в периодических химических реакциях следует искать основу сложной организации процессов, происходящих в живых организмах. Как это обычно бывает в бурно развивающихся областях, нет недостатка в крайних высказываниях сторонников и противников такого взгляда. Характерная черта происходящего осмысливания богатого биологического материала — настойчивые попытки математического анализа явлений.

Попробуем разобраться в существе этих попыток. Разумно при этом поставить вопрос значительно шире и обсуждать вообще место математических методов в биологии. Известно, какую громадную, даже решающую роль играет математика в современной физике. Теоретическая физика в значительной мере — математическая наука. Однако уже в химии роль математики далеко не так велика и сходит по существу на нет по мере «приближения» к биологии. До самого последнего времени почти единственным «математическим» методом в биологии была статистическая обработка результатов наблюдений. Биолог использовал математику, так сказать, для «очистки поверхности» биологического факта, а затем «сливал» ее вместе с экспериментальной «грязью». Ему и в голову не приходило, что математика могла бы помочь и на «чистой» стадии работы. Разумеется, чистая математика.

Немного о кибернетике. Внешним образом положение дел резко изменилось в связи с возникновением кибернетики. Энтузиастам казалось, что происходит бурное вторжение физики, техники и вместе с ними математики в святая святых биологии. Крепости сдаются одна за другой, еще один решающий штурм и биологов (а заодно и композиторов) можно будет отменить и посадить всюду вместо них программистов.

Сейчас, когда страсти несколько поулеглись и можно подвести хотя бы предварительные итоги, ситуация предстает в несколько ином освещении. Произошло скорее проникновение биологии в технику, чем вторжение техники в биологию. Техника обогатилась идеями и в этом немалая заслуга кибернетики. Однако обратное воздействие, несомненно существующее, значительно меньше. Действие, увы, не равно противодействию. Стоит подчеркнуть, что речь идет об идейном воздействии, влиянии на теоретические представления, а не о создании новых технических средств исследования.

Дарвин и Клаузиус. Для того чтобы понять случившееся, стоит вспомнить немного историю. Грубо говоря, к концу прошлого столетия одновременно были сформулированы основные идеи классической физики и биологии. В физике это было торжество атомистических представлений и тесно связанной с ними статистической картины строения мира. В биологии утвердилась дарвиновская теория эволюции. Тепловая смерть Вселенной на одном знамени и безграничное совершенствование на другом.

Было от чего возникнуть и на долгие годы закрепиться взаимному непониманию. Рано или поздно эти точки зрения должны были столкнуться. Реально они сталкивались уже в сознании наиболее ярких представителей физического мировоззрения. Сам Больцман выдвинул идеи гигантской флуктуации. Его очень быстро «разоблачили» — значительно более «вероятной» была бы неизмеримо меньшая по размерам флуктуация. И в те времена нечего было противопоставить этому доводу. Куда более удивительно, что гипотеза Больцмана по традиции считается несостоятельной и в наше время. А ведь с тех пор мы уже узнали, что пространство — время (вакуум квантовой физики) есть равновесная форма существования материи (или поля, по модной ныне физической терминологии), что вещество (включая излучение) есть неравновесная форма материи и что выражение «громадная флуктуация» означает только, что Вселенная достаточно богата материей, чтобы обеспечить именно такие «размеры» флуктуации. Меньшей это флуктуация просто не может быть, так как слишком малые отклонения от равновесия столь же «невероятны», как и слишком большие.

Не следует думать, что только идейные разногласия мешали взаимному обогащению биологии и физики. Ведь не смущает же в наше время физиков внутренняя противоречивость их теорий, как не мешали в свое время развитию математического анализа всевозможные нелепости (тоже, кстати сказать, связанные с расходимостями), проистекавшие от неразмышляющей веры в силу новых методов. «Идите вперед, уверенность придет позже» — это обычный лозунг романтических периодов развития науки.

Нелинейности в биологии. Идейные разногласия были скорее наиболее явной формой глубокого методологического противоречия между биологией и физикой, противоречия, вытекающего из существа задач, стоявших перед этими науками.

Пропасть между ними далеко не заполнена и в настоящее время, но сейчас можно по крайней мере хотя бы оценить ее размеры.

Одним из самых характерных свойств биологических объектов является громадный диапазон воздействий, в пределах которого система нормально работает. Биологические системы обычно не просто нелинейны, они, если можно так выразиться, экспоненциально нелинейны. Это объясняется, по-видимому, жесткой необходимостью. Логарифмическая шкала ответов — единственная воз-

можность охватить все информационно значимые воздействия, сохранив сколько-нибудь приемлемые размеры органов. Системы, не сумевшие развить в себе этого свойства, просто не выдержали в борьбе за существование.

Так обстоит дело в биологии и совсем не так обстояло дело до самого последнего времени в физике — во всяком случае в математическом аппарате физики. Принцип суперпозиции, независимость колебаний, разложение по собственным функциям, теория возмущений — все это различные выражения одного и того же главного обстоятельства. В подавляющей массе в физике изучаются малые отклонения от положения равновесия, теория существенно линейна. Крайне важно добавить, что даже «сам» принцип возрастания энтропии тесно связан, как мы увидим ниже, с аддитивностью энергии. Аддитивность — идея более глубокая, чем линейность, но близкая ей по духу. Так или иначе, обе эти идеи возникли при рассмотрении очень простых систем, у которых организацией можно пренебречь.

Принципиальная недостаточность линейной трактовки стала осознаваться в физике, как всегда, под воздействием острой практической необходимости. Такая необходимость возникла прежде всего в радиотехнике и возникла, заметим, закономерно: сильная нелинейность всегда будет проявляться в большинстве устройств, «сопрягающих» технические системы с биологическими. Именно в радиотехнике всерьез начали развиваться нелинейные методы математического естествознания — достаточно напомнить имена Мандельштама, Андронова, Ван-дер-Поля.

В дальнейшем в течение довольно длительного времени существовала весьма любопытная ситуация, когда вынужденный в практической деятельности отказ от линейных представлений мирно уживался с самыми нелепыми предрассудками (типа «неотвратимости тепловой гибели Вселенной» [1]) в общетеоретических воззрениях.

Энтропия возрастает. Что это значит. Важным этапом осмысливания понятия энтропии были работы А. Я. Хинчина, в особенности его книга «Математические основания статистической механики», вышедшая в 1943 г. и ставшая ныне библиографической редкостью [2]. В этой книге показано, что основные понятия термодинамики — такие, как температура и энтропия, — приобретают точный смысл только для предельных. идеализированных систем, обладающих следующими свойствами.

1. Система состоит из очень большого числа отдельных подсистем (частиц).

---

[1] Например, Н. Винер. Кибернетика и общество. ИЛ, 1958, стр. 52.

[2] Настолько, что оригинал считают переводом с английского! См., например, литературу к главе 8 в книге Бай Ши-и «Турбулентные течения жидкостей и газов» (ИЛ, 1962).

2. Система замкнута, т. е. не обменивается энергией с внешним миром.

3. Энергия системы равна сумме энергий отдельных частиц.

4. Система находится в состоянии статистического равновесия.

Отсюда, кстати, видно, что самое название «термодинамика» является дезориентирующим. Следовало бы говорить о «термостатике», так как все утверждения касаются состояний равновесия. Хинчин показывает, как следует определить, исходя из статистических представлений, понятия температуры и энтропии и доказывает следующую теорему.

Температура T равновесного состояния системы, получающейся объединением двух подсистем, заключена между температурами компонент

$$T_1 \leqslant T \leqslant T_2.$$

Энтропия S больше (или равна) сумме энтропий

$$S \geqslant S_1 + S_2,$$

причем знак равенства достигается только при равенстве температур $T_1 = T_2$.

Именно этой теореме нередко придают «кровожадный» характер рассуждениями приблизительно такого типа: при объединении энтропия была $S_1 + S_2$, а после наступления равновесия стала S. Так как $S \geqslant S_1 + S_2$, то налицо «фатальная деградация» энергии. Однако в таком рассуждении постулировано, что 1) понятие энтропии имеет смысл для неравновесных состояний (состояние в момент объединения) и 2) энтропия и в этом случае равна сумме энтропий.

Критический анализ разнообразных «усилений» сформулированной теоремы приводит Хинчина к выводу, что все они неявно используют утверждения, равносильные доказываемому (нечто вроде многочисленных «доказательств» пятого постулата Эвклида). Следует особенно подчеркнуть, что в теореме ничего не говорится о том, как скоро достигается состояние равновесия и достигается ли оно вообще. Теорема носит условный характер: «если положение равновесия достигнуто, то будут иметь место такие-то соотношения».

Статистическое равновесие и эргодичность. Немалая заслуга Хинчина состоит именно в четком разделении двух совершенно разных вопросов: о достижении положения равновесия и о вычислении характеристик равновесного состояния.

Второй вопрос значительно легче и допускает полное решение разными способами. Сам Хинчин, в частности, предложил весьма изящный аппарат — теорию сумматорных функций,— который строится в полной аналогии с математическим аппаратом

теории вероятностей. Есть основания думать, что небольшое усовершенствование этого аппарата позволит изложить с единой точки зрения как частные случаи одной общей теории такие разнообразные, казалось бы, вопросы, как теория информации, классическая и обе квантовые статистики, «таландическая» термодинамика, термодинамика малых систем и термодинамика неравновесных процессов. При всей разнородности этих задач есть нечто принципиально общее, что их роднит — закономерности массовых явлений в значительной степени определяются самым фактом массовости и в меньшей мере зависят от частных свойств отдельных частиц.

Вернемся, однако, к обсуждению основного вопроса о достижении равновесия. Состояние статистического равновесия, о котором всюду идет речь, качественно отличается от привычных состояний равновесия простых механических или физических систем. Оно не означает отсутствия движения или стремления к какому-то предельному положению. Это — состояние динамического подвижного равновесия системы в целом. Настойчивые попытки разобраться в этом трудном вопросе имеют длинную историю и породили богатейшую литературу. Первый шаг был сделан Больцманом, который предположил (эргодическая гипотеза), что точка в пространстве огромного числа измерений (фазовом пространстве), изображающая мгновенное состояние системы, последовательно проходит через все точки фазового объема, совместимые с заданными значениями внешних параметров и энергии. Довольно быстро обнаружилось, что это математически невозможно, и следующее уточнение эргодической гипотезы состояло в том, что траектория проходит сколь угодно близко к любой точке — траектория всюду плотна.

Если бы это утверждение было доказано, то стало бы понятным главное свойство состояний статистического равновесия — постоянство во времени термодинамических величин. Математически термодинамическая величина есть среднее по времени вдоль траектории системы от соответствующей фазовой функции. Например, давление есть средняя величина суммы импульсов. Так вот, если траектория всюду *равномерно* плотна, то можно показать, что среднее по времени от любой фазовой функции равно среднему по пространству. Термодинамические функции превращаются в этом случае в среднее по пространству и становится понятным, что они не зависят от траектории. Это прекрасное и хорошо известное рассуждение. Беда только в том, что никому еще не удалось доказать эргодическую гипотезу в сколько-нибудь общем случае.

Роль атомистичности. Проблема была сдвинута с мертвой точки опять-таки в работах Хинчина, причем сама постановка задачи претерпела существенные изменения. Сторонники эргодической гипотезы возлагают все надежды на весьма хитрое по-

ведение фазовой траектории. Хинчин видит главную причину в свойствах термодинамических величин — в том, что порождающие их фазовые функции сами почти постоянны. Это замечательная постановка вопроса. Отказ от привычных представлений — обычно самое трудное в науке. Нужна немалая смелость, чтобы решиться посягнуть на традиции. Вряд ли случайно, что идеи Хинчина до сих пор мало известны, объясняется это не только тиражом его книги.

Какие же свойства термодинамических величин позволяют столь радикально упростить вопрос? Этих свойств два. Первое состоит в том, что порождающие фазовые функции алгебраически устроены весьма специальным образом. Они могут сколь угодно сложно зависеть от координат одной частицы, но их зависимость от разных частиц очень проста — это суммы по всем частицам. Второе важное свойство состоит в том, что это суммы громадного числа слагаемых, так как существо задачи — изучение асимптотических, предельных свойств систем, состоящих из большого числа одинаковых объектов.

Центр тяжести задачи переносится поэтому на изучение свойств функций, и Хинчин доказывает, что сумматорные функции обладают следующим замечательным свойством.

Рассмотрим одну какую-нибудь сумматорную функцию (например, энергию) и предположим, что поверхности ее уровня ограничивают области с конечным фазовым объемом. Рассмотрим далее любую другую сумматорную функцию. Оказывается, что на каждой поверхности уровня первой функции вторая функция тоже почти постоянна. Более точно: она может — и даже обязательно будет — сильно отличаться от постоянной, но на множестве малой (порядка $\frac{1}{\sqrt{n}}$) меры, а на всем остальном множестве ее отличие от постоянной мало́ (тоже порядка $\frac{1}{\sqrt{n}}$).

Температур может быть несколько. Не следует, конечно, думать, что «эргодическое» направление мысли совсем не имеет отношения к делу. Имеет, и самое прямое. Ведь может случиться, что траектория лежит как раз на исключительном множестве. Это наверняка произойдет, например, в случае, когда система уравнений движения имеет, кроме энергии, еще какой-нибудь интеграл движения. Тогда траектория целиком лежит на пересечении поверхности постоянной энергии и поверхности уровня этого нового интеграла. Пересечение образует многообразие меньшего числа измерений и является, следовательно, множеством меры нуль.

Вычисления и в этом случае основываются все на тех же соображениях теории сумматорных функций. Нужно только взять в качестве основных не одну, а две сумматорных функции. Все остальные сумматорные функции становятся в этом случае функ-

циями двух переменных, а не одного (температуры и, например, химического потенциала, а не только температуры, как в классической термодинамике).

Может показаться, что мы вернулись к тому, с чего начали: нужно найти множество, на котором траектория всюду плотна, и по нему осреднять. Это не совсем так. Теория сумматорных функций, во-первых, показывает, что функции и до усреднения почти постоянны, а во-вторых, существенно уменьшает требования к траектории. Не обязательно, чтобы траектория была всюду плотной. Важно, чтобы она не «застряла» на исключительном множестве. Раньше нужно было доказывать, что траектория проходит через любую область и притом находится там время, пропорциональное объему, а теперь достаточно показать, что замыкание траектории не является множеством меры нуль. Но это максимально ослабленное утверждение уже действительно необходимо доказывать. Речь идет не о формально безукоризненном доказательстве (хотя и это совсем неплохо), а об уверенности, что нет дополнительных интегралов, наличие которых существенно меняет результат. Нельзя забывать поучительную историю теории теплоемкости металлов, стоившую физикам немалых мучений и путаницы. Положение вполне разъяснилось только после создания квантовых статистик (симметрической и антисимметрической), причем оказалось, что классическая статистика соответствует усреднению по всему фазовому (бесконечномерному!) пространству, а новые статистики получаются осреднением по многообразиям меры нуль (многообразия симметрических или антисимметрических функций).

«Подавляющее» большинство и «ничтожное» меньшинство. В заключение этого затянувшегося экскурса в статистические проблемы физики необходимо обсудить еще один вопрос, имеющий прямое отношение к разбираемой теме.

До сих пор обсуждались свойства и поведение системы в целом. Те же математические результаты допускают двойственное истолкование, если интересоваться поведением отдельных частиц.

Примером такого истолкования является распределение Максвелла для скоростей молекул. Чисто описательно статистика приводит к такой картине: подавляющее большинство частиц имеет характеристики, заключающиеся внутри некоторого интервала вокруг средних значений, и только ничтожное меньшинство (порядка $\sqrt{n}$ из общего числа n) может, и обязательно будет, существенно отклоняться от нормы. Очень важно подчеркнуть, что хотя взаимодействие между частицами в простейшей статистической схеме формально не учитывается, оно является единственным фактором, могущим обеспечить необходимое перемешивание. Более того, это взаимодействие обязательно должно носить в главном упругий характер — характер обмена механической энергией. Последнее требование, которое очень трудно

сколько-нибудь точно сформулировать для общих (немеханических) систем, имеет крайне важное значение. Оно сразу показывает, что термодинамические понятия имеют смысл только на временах, малых по сравнению с временем неупругих взаимодействий.

Об этом ни в коем случае нельзя забывать, иначе наш слух может быть неприятно поражен хрустом косточек «подавляющего» большинства, исчезающего в прожорливой пасти «ничтожного» меньшинства. Не исключено, например, что нечто весьма похожее[1] происходило при эволюции газопылевого облака, из которого, как полагают, возникла наша планетная система.

Термодинамика «вымирает». Перейдем к некоторым важным выводам о месте и соотношении энтропийных и эволюционных представлений. Следует, однако, сразу же оговорить, что если до сих пор речь шла в основном о результатах, то в дальнейшем придется иметь дело с предположениями чаще, чем этого хотелось бы. Однако таково реальное положение дел в теории, и общий методологический анализ необходим для оценки уже сделанного и правильной постановки задач на будущее.

В истории науки нередко случалось так, что представления, называвшиеся взаимоисключающими и вызывавшие ожесточенную борьбу мнений, оказывались через некоторое время только крайними, полярными, предельными случаями реальной картины явления. Нильс Бор возвел даже в ранг закона природы или по крайней мере закона познания принцип дополнительности. Можно сколько угодно спорить по поводу значения этого принципа, но самый факт его появления симптоматичен. Он показывает, насколько важны в науке пары полярных понятий типа волна — частица или причинность — статистичность.

Приведем соображения в пользу того, что энтропийные и эволюционные представления также являются подобной полярной парой. В настоящее время нет возможности сформулировать такое утверждение в сколько-нибудь точных терминах — в этом, собственно, и состоит одна из ближайших задач общей теории. Однако разбор достаточно разнообразных примеров серьезно облегчает правильную постановку задачи.

В качестве одного из таких примеров рассмотрим упоминавшуюся выше эволюцию газопылевого облака. На ранних стадиях оно состоит из громадного числа отдельных частиц и к нему хорошо применимы статистические и термодинамические представления. Нужно только рассматривать объемы настолько большие, чтобы они содержали большое число отдельных частиц (не забудем, что $\frac{1}{\sqrt{n}}$ — мера применимости термодинамических

---

[1] Налипание частиц на небольшое число «зародышей» будущих планет и спутников.

представлений!), но вместе с тем настолько малые, чтобы все частицы находились в однородных условиях. Так как частицы взаимодействуют часто, а слипаются сравнительно редко, то налицо факты, обеспечивающие эргодичность. Однако слипание пусть медленно, но идет. Система проходит ряд состояний, каждое из которых статистически равновесно, число частиц уменьшается, неоднородности растут, организация усложняется. Заметим, что для наших целей несущественно, произошла ли конкретно наша планетная система именно таким образом. Речь идет о мысленном эксперименте. Рассмотрим заключительную стадию эволюции. Образовались большие планеты и вращаются с точностью часового механизма, более того, являются прообразом часового механизма. Куда же девались статистика и термодинамика? Несмотря на всю наивность примера, в нем содержится главное — применимость статистических представлений уменьшается в процессе эволюции, так как уменьшается число частиц.

Мы приходим к парадоксальному выводу — в этом случае термодинамика применима к ранним стадиям эволюции, в то время как стадия эволюционной зрелости описывается механикой, да к тому же еще небесной.

Область применимости термодинамики. Небольшое размышление показывает, что это не так уж удивительно. Надо вспомнить, что вопрос о взаимодействиях лежит, в сущности, вне рамок термодинамики.

Поставим задачу следующим образом. Пусть известны уравнения, точно описывающие поведение какой-то системы. Тогда в этих уравнениях главными будут члены, дающие поведение каждой частицы во внешнем поле сил. Взаимодействие мало по сравнению с главными членами, причем основную роль в нем играют члены, описывающие упругое парное взаимодействие. Есть, кроме того, сверхмалые члены, которые описывают процессы диссипации и еще более сложные процессы неупругого столкновения — например химические, которые могут приводить к исчезновению старых и образованию новых частиц.

Соответственно трем типам членов возникают три масштаба времени: малые времена, на которых отдельные частицы ведут себя как свободные; большие времена, на которых происходит несколько соударений, и сверхбольшие, эволюционные времена, когда начинают играть роль сверхмалые, неупругие члены. Для ориентации стоит упомянуть, что при обычных химических реакциях в газовой фазе на $10^{10} - 10^{11}$ упругих столкновений приходится одно эффективное, «химическое» столкновение.

Как будет вести себя такая система?

Пропустим неинтересную стадию малых времен, когда ничего не происходит. Затем идут масштабы времени, на которых еще можно пренебречь неупругими членами, но решающую роль играют упругие столкновения. Вот именно эти времена, на которых

устанавливается статическое равновесие, и есть подлинное царство статистики, которая принципиально исходит из того, что частицы все время сохраняют индивидуальность.

Необходимо подчеркнуть, что все «энтропийные» рассуждения неявно используют незаконную по существу экстраполяцию на эволюционные времена закономерностей, несомненно, имеющих место на временах неизмеримо меньших — временах термодинамической релаксации.

Между тем правильный вывод был бы таким: обычно эволюция — более медленный процесс, она происходит на фоне установившегося и медленно сдвигающегося термодинамического равновесия.

О математической модели. Проведенный выше методологический анализ оправдывает, по-видимому, постановку вопроса о создании более общей теории, теории, включающей и энтропийные и эволюционные принципы в качестве предельных, описывающих крайние ситуации, в которых может находиться эволюционирующая система.

Попытаемся наметить те основные черты картины развития, которые характерны для любой эволюционирующей системы — биологической, химической или физической — и которые именно в силу своей всеобщности могут служить основой для построения математической модели.

Так как это должна быть эволюционная теория, т. е. теория изменений, происходящих во времени, то подходящим математическим аппаратом будет, вероятно, теория дифференциальных уравнений. При этом можно ограничиться по крайней мере на первых порах обыкновенными дифференциальными уравнениями

$$\frac{dx}{dt} = A(x),$$

предоставляющими достаточное богатство возможностей.

Возможные конкурирующие схемы с дискретным временем или уравнения в частных производных можно рассматривать как предельные случаи схемы обыкновенных уравнений. Они несомненно могут быть более удобны в различных частных задачах, но для общих соображений вполне достаточно[1] теории обыкновенных уравнений, значительно более развитой в алгоритмическом аспекте.

Уравнения должны быть автономными, т. е. правая часть не должна содержать явно времени t. Это означает, что состояние системы в каждый следующий момент $[x(t + \Delta t)$ определяется

---

[1] К тому же у математиков достаточно хорошо работает «индустрия обобщений», переносящая результаты, полученные, скажем, в обыкновенных уравнениях, на уравнения в частных производных или разностные уравнения.

только ее состоянием $[x(t)]$ в данный момент и не зависит от состояния внешнего мира.

Система является, следовательно, информационно замкнутой. Во всех других отношениях (например, энергетически) система вполне может быть открытой, но она сама определяет, что и когда она будет поглощать из внешнего мира или испускать в этот мир.

Следующее важное свойство — атомистичность строения. Оно имеет два аспекта. Во-первых, число частиц (индивидуумов) очень велико. Во-вторых, частицы в основном независимы и индивидуальны.

Первый аспект означает в математической модели, что вектор x имеет громадное число измерений (например, $6n$ для газа, где $n \sim 10^{19}$, если речь идет о кубическом сантиметре).

Индивидуальность частицы выражается в математической модели специальным видом правых частей уравнений. Уравнения содержат малый параметр ε таким образом, что при $\varepsilon = 0$ система распадается на независимые уравнения, каждое из которых описывает поведение отдельной частицы. Система уравнений приобретает поэтому следующий вид

$$\frac{dx_i}{dt} = f_i(x_i) + \varepsilon F_i(x_1, \ldots, x_n).$$

Каждое переменное x_i, описывающее состояние i-й частицы, само является, конечно, вектором; возможно даже с большим числом компонент. Разумно предположить, что в систему входят частицы двух-трех видов. В частности, это означает, что среди функций f_i есть две-три существенно различных (даже зависящих от разного числа переменных), а в пределах каждого вида эти функции отличаются только номером аргумента i.

Дальнейшее уточнение касается характера взаимодействия, т. е. свойств функций F_i. Начинать нужно во всяком случае с рассмотрения только парного взаимодействия

$$F_i(x_1, \ldots, x_n) = \sum_{k=1}^{n} F(x_i, x_k).$$

Есть основания думать, что все существенные явления, по крайней мере качественно, уже содержатся в модели парного взаимодействия. В результате система приобретает следующий вид:

$$\frac{dx_i}{dt} = f(x_i) + \varepsilon \sum_{k=1}^{n} F(x_i, x_k).$$

Можно было бы привести соображения в пользу дальнейшего упрощения модели. Однако здесь не место для столь подробной детализации.

Шаг эволюции. Как может выглядеть теория подобной модели? Заранее попросив извинения у математически настроенного читателя за головокружительные логические скачки, а у биологически настроенного читателя — за непривычную для него бедность получающейся схемы, попытаемся все же высказать ряд утверждений, составляющих основную канву возможной теории.

Эволюция подобной системы состоит, вообще говоря, из трех качественно различных этапов.

Первый этап — установление статистического равновесия, этап термодинамики в широком смысле слова.

Второй этап — медленная эволюция, проходящая ряд термодинамически квазиравновесных состояний. Эволюция завершается созданием условий для появления нового вида частиц-индивидуумов, качественно отличных от исходных, что приводит к третьему этапу. На третьем этапе происходит «взрывное размножение» новых частиц, когда их число экспоненциально быстро (разумеется, в эволюционной шкале времени) растет. Альтернативная возможность — потеря устойчивости каким-нибудь «видом» и быстрое его исчезновение. Этот этап завершается исчерпанием ресурсов для создания новых частиц. В случае «вымирания вида» не обязательно, конечно, полное исчезновение его. Вполне возможен переход на другой уровень, соответствующий новым условиям.

В результате возникает система, вполне аналогичная той, с которой было начато рассмотрение, только исчезли, частично или полностью, старые виды и созданы новые, нередко с другим масштабом собственного времени (времени «жизни» частицы-индивидуума).

Заметим, что новая система термодинамически неравновесна, так как теперь частицы в ней другие и термодинамику нужно понимать в новом смысле слова [1].

Ясно, что если предлагаемая схема соответствует действительности, то чисто эволюционная и чисто термодинамическая схема являются идеализированными предельными случаями этой более общей схемы эволюционного цикла. Лучше, вероятно, говорить об «эволюционном шаге», так как в системе произошли качественные изменения, а слово «шаг» достаточно гибко и может означать не только топтание на месте, но и движение вперед. Или назад.

Расселение, эволюция, взрыв. Разберем более подробно отдельные этапы. Все три этапа вполне равноправны, и любой из них можно считать началом цикла. Начнем с первого этапа, который получил такой номер просто из уважения к истории науки.

[1] Вспомним закон парциальных давлений в обычной термодинамике, который означает, что каждый газ распространяется в пространство, заполненное другими газами, так, как если бы оно было пусто. Новый вид ведет себя, вероятно, аналогично.

Для предложенных схем можно построить теорию статистического равновесия по аналогии с обычной термодинамикой. Однако в самом главном пункте будет существенное отличие. Равновесное состояние характеризуется не одним «внутренним» параметром, как это будет в случае, когда нас интересует только одна энергия, а несколькими числами. Температура приобретает векторный характер. Ничего особенно нового в этом, конечно, нет. Уже в химических системах, кроме температуры, надо задавать химический потенциал, играющий роль, вполне аналогичную температуре.

Построение такой теории для двумерной температуры было намечено выше в самых общих чертах.

Следующий пункт — самый трудный во всей программе. Это — выяснение условий, при которых взаимодействие обеспечивает выход на статистическое равновесие. Слабым утешением является тот факт, что и в обычной статистической механике дело обстоит не лучше, а ведь она существует уже почти сто лет. Ясно во всяком случае одно — далеко не любой тип взаимодействия приводит к выходу на статическое равновесие. Не следует думать, что это чисто негативный факт. Напротив, возможно, что именно таков один из механизмов «отсечения» боковых ветвей эволюционного дерева.

Дальше идет стадия медленной эволюции статистически равновесного состояния. Здесь можно было бы, привести поистине огромное количество разнообразнейших примеров[1]. Стоит заметить, что известная теория необратимых процессов имеет дело с очень простым, идеализированным вариантом теории эволюции равновесного состояния, когда можно ограничиться линейным приближением к задаче.

Наиболее, по-видимому, интересен для биологических приложений момент возникновения условий образования нового вида. Ясно, что тут может быть много разных случаев. Чаще всего это будет, вероятно, переход через критическую точку, когда возникают условия для экспоненциального роста[2] новообразований. Сами новые частицы могли возникать на всей предыдущей стадии эволюции. Но раньше они распадались, не успев размножиться, а теперь «вид» закрепился.

О резонансах. Самый интересный вопрос — как моделировать математически появление новой частицы. Можно указать по край-

---

[1] Внешние слои звезды находятся в состоянии весьма сложного термодинамического равновесия. По мере того как пояс сгорания водорода в гелий (для водородных звезд) приближается к поверхности, оболочка звезды становится, по-видимому, все менее устойчивой. Дело может кончиться взрывом, переходящим в колебания или колебаниями, раскачивающимися до взрыва,— существуют обе точки зрения.

[2] Типичные примеры — цепные реакции и многие инфекционные заболевания.

ней мере на один возможный путь моделирования. Будем считать новой частицей две (или более) старые частицы, образовавшие коалицию. Признаком коалиции может служить слипание частиц, когда они все дальнейшее время имеют близкие пространственные координаты. Это не очень интересный случай.

Значительно более интересен, по-видимому, другой возможный способ создания коалиции — резонанс колебательных систем. Современная физика элементарных частиц считает это настолько важным путем возникновения новых частиц, что придумано даже новое слово (не очень удачное, на наш взгляд) —«резонон» — в качестве их родового обозначения [1].

Можно было бы привести еще аргументы в пользу разумности предложения считать новой частицей резонансную пару старых. Но «кто доказывает слишком много, не доказывает ничего». Ограничимся поэтому указанием на ободряющий пример линейных теорий. Если уже такие простые предположения позволили систематизировать огромный материал, то от теории, существенно учитывающей нелинейность, можно ожидать не меньшего.

Дарвинизм и точные науки. Резюмируем основные идеи.

Первое соображение. Современный математический аппарат, созданный в тесном контакте и под прямым влиянием классической физики, нуждается в серьезной модернизации уже при переходе к современной физике и совсем плохо приспособлен к биологической проблематике. Поэтому взаимодействие с биологией, которое неизбежно будет состоять в попытках «прилагать» математику к биологии, должно обогащать прежде всего математику. Уроки из неминуемых неудач и полуудач должна извлекать именно математика. «Сначала руки учат голову, а затем поумневшая голова учит руки».

Второе соображение есть по существу конкретизация первого. Дарвиновская теория эволюции должна занять подобающее ей место в точном естествознании. Сейчас накоплено достаточно фактов, свидетельствующих, что основные принципы дарвинизма применимы к любым эволюционирующим системам от элементарных частиц до галактик [2]. К сожалению, «применение» носит скорее иллюстративный характер: после того, как очередная теория создана частными методами, можно с удовлетворением убедиться, что все весьма похоже на биологическую эволюцию. Между тем в дарвинизме заложена огромная творческая сила —

---

[1] Совсем замечательный пример доставляет теория сверхпроводимости, где коалиция — пары электронов с противоположными импульсами и спинами.

[2] Например, тройные звезды, у которых все три компоненты близки, «вымирают» из-за сильного взаимодействия в (эволюционно) короткий срок. Происходят столкновение и взрыв. «Выживают» системы с двумя близкими и одной удаленной звездой.

идея организующей роли больших масштабов времени. Для выявления всеобщей значимости этой глубокой мысли необходима прежде всего математическая формализация теории, освобождение идей от их слишком частного конкретного выражения.

Сформулированная выше программа является одной из многочисленных попыток такого обобщения. Ее главной особенностью, позволяющей надеяться на продвижение, размеры которого можно, разумеется, оценить только после реализации программы, является упрощение и сужение задачи — выделение эволюционного цикла. Надежды основаны на том, что получающаяся задача уже поддается, вероятно, формализации и все еще содержит, как можно рассчитывать, важнейшие свойства эволюционного процесса.

Понятие эволюционного цикла явно формулирует идею, что любой эволюционный процесс при всей его сложности может быть разбит на значительно более простые однотипные циклы, последовательно сменяющие друг друга. Если угодно, это идея дискретности, атомистичности эволюции. При таком подходе особенно подчеркнута роль понятия «вид» в эволюции. Цикл начинается «расселением» вида, возникшего в предыдущем цикле, продолжается стадией медленной эволюции и заканчивается возникновением [1] нового вида или гибелью одного из старых.

О книге Гудвина. Среди многочисленных работ, появляющихся на стыке биологии, физики и математики, книга Гудвина «Временна́я организация клетки», несомненно, представляет собой яркое явление. Немало привлекательных особенностей характеризует эту работу. Быстрый, оперативный отклик на злободневные события в биохимии, широкая осведомленность в разнообразных областях биологии, самобытность теоретического подхода, критическое отношение к модным предрассудкам, подкупающая общность развиваемых положений, явное владение математическими и физическими идеями, спокойный деловой тон — все это делает книгу обаятельной для довольно многочисленного уже сейчас (и он становится все более широким) круга инженеров, физиков, химиков, математиков, интересующихся биологией и желающих принять посильное участие в работе. Идеи, развиваемые в книге, могут стать весьма популярными.

Наша цель состоит как раз в том, чтобы максимально противодействовать этой популярности.

Две главные идеи пронизывают книгу Гудвина: первая — колебательные процессы составляют суть биохимии; вторая —

---

[1] Не нужно понимать видообразование слишком буквально. Пусть, например, внутри клетки были как геометрически закрепленные, так и «плавающие» ферменты. Тогда эволюционный цикл может заключаться в закреплении одного из плавающих ферментов вблизи своего ранее закрепленного предшественника. Метаболизм ускоряется, что клетке выгодно.

клетка есть набор почти независимых биохимических осцилляторов.

На наш взгляд, эти две идеи глубоко враждебны друг другу. Насколько правильна и плодотворна первая идея, настолько вредна и уводит исследование назад к старым представлениям вторая. Можно высказать догадку, основания для которой дают некоторые высказывания Гудвина об идее обратной связи, что психологически такой возврат вызван реакцией на некоторые крайности «кибернетически настроенных» исследователей. В результате в книге Гудвина происходит, как нам кажется, столкновение самых передовых идей биохимии с довольно-таки обветшалым математическим аппаратом. Перейдем к обсуждению вопроса по существу.

Центральная идея рассматриваемой книги — введение термодинамики, описывающей поведение системы независимых химических осцилляторов. Сама по себе эта тема весьма интересна, хотя подход автора слишком узок. Так как он отвлекается от характера взаимодействия между химическими осцилляторами, то нельзя утверждать ни того, что равновесие наступит, ни того, что наступившее равновесие будет описываться только одним внутренним параметром — таландической температурой. Создается впечатление, что автор просто не подозревает о возможности разных «термодинамик», соответствующих разным типам взаимодействия (при одном и том же исходном материале — химических осцилляторах).

Об этом можно было бы и не говорить (изучение всегда, разумеется, надо начинать с простейшей возможности), если бы автор правильно указал наиболее вероятную область применения своей теории.

Где, в самом деле, и когда можно ожидать хорошего согласия с реальностью теории, основанной на пренебрежении взаимодействием, на идее независимых химических осцилляторов.

По-видимому, там, где ферментов немного, а поле их деятельности велико, так что они почти не мешают друг другу и уж во всяком случае не дожидаются результатов деятельности друг друга.

Кажется очень правдоподобным, что такие условия можно встретить в «первозданном бульоне», когда только-только (скажем, первый миллиард лет биологической эволюции) начали появляться большие молекулы. Это — эпоха «первоначального накопления».

Однако Гудвин думает, что его теория относится к временной организации клетки. Это крайне неправдоподобно. Клетка — результат громадной эволюции, организация в ней находится на высших ступенях развития, все реакции идут крайне специфичным образом, последовательные стадии нередко геометрически организованы.

Не нужно понимать эти высказывания так, будто термодинамика химических осцилляторов совсем не имеет отношения к клетке. Здесь может быть уместна такая аналогия: термодинамика дает полное решение для газа, некоторые ориентировочные суждения для больших ядер (гидродинамическая модель ядра $n \sim 200$) и совсем неприменима для планетной системы, но она прекрасно объясняла многие свойства стадий эволюционного процесса, приведшего к возникновению планетной системы. Возможно, «таландическая» термодинамика могла бы играть такую же роль в истории возникновения клетки. Но это уже область чистых домыслов.

В заключение необходимо, как нам кажется, с полной ясностью сказать следующее. В настоящее время нет сколько-нибудь реальной возможности создания математической модели клетки. Выбирать приходится пока между двумя крайними подходами. Один уподобляет клетку механизму, другой — газу. При всей грубости и жесткости первого подхода он неизмеримо ближе к истине, чем второй, так как исходит из главного — высокой степени эволюционной зрелости такого замечательного и сложно организованного биологического объекта, как клетка.

АВТОКОЛЕБАТЕЛЬНЫЙ ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЙ НЕКОТОРЫХ ФУНКЦИЙ РАСТЕНИЙ

В. Г. КАРМАНОВ, В. Н. САВИН

Агрофизический институт, Ленинград

В настоящее время внимание многих исследователей привлекает ритмика жизненных процессов в организме животных и растений. В растениях уже давно были обнаружены колебания биологических процессов, имеющих период — год, сутки, минуты, секунды [1]. Говоря о колебаниях в биологических системах, очень важно попытаться оценить значение этих явлений. По своему биологическому значению колебания могут быть разделены на две группы. Первая группа — это колебания, характеризующие нормальную деятельность организма. К этой группе относится эндогенная, внутренняя суточная ритмика движения листьев растений, суточные колебания фотосинтеза, транспирации и т. п. Вторая группа — это колебания, связанные с наличием переходных процессов, возникающих в организмах при изменении условий внешней среды. В этом случае по характеру затухания переходных процессов можно судить об особенностях саморегулирующихся систем. Действительно, если в норме изменение той или иной функции носит монотонный характер или представляет собой несколько быстро затухающих колебаний, а при резком

внешнем возмущении эти же функции переходят на автоколебательный режим, то колебания являются свидетельством некоего расстройства регуляторных свойств организмов [9].

Ранее [3, 4, 6] нами были показаны особенности динамики регулирования некоторых процессов у растений, условия перехода этих процессов на автоколебательный режим.

МЕТОДИКА

Исследовались особенности динамики регулирования водного обмена и некоторых электрофизиологических параметров у растений, выращиваемых все время при оптимальном увлажнении почвы и у растений, перенесших влияние предварительной почвенной засухи. Опыты проводились с молодыми растениями фасоли сорта Мексиканская. У растений оставляли только два супротивных ювенильных листа, остальные листья по мере их появления удаляли.

Растения выращивали в камерах при 12-часовом суточном освещении люминесцентными лампами ДС-15, кроме одновременного освещения всего растения можно было облучать каждый лист отдельно, экранируя супротивный лист.

Методика измерения температуры и транспирации состояла в следующем: к нижней стороне листа при помощи щипчиков прикрепляли чувствительные микродатчики, термистор МТ-54, который меняет свое электрическое сопротивление в зависимости от температуры, и гигрометр, изменяющий свое сопротивление в зависимости от влажности воздуха. Каждый из этих датчиков служит плечом моста постоянного тока, напряжение разбаланса которого подавали на самописец ЭПП-09. Скорость движения воды по черешку листа измеряли специальным датчиком, работающим по принципу массотеплопереноса. Два микротермистора, приложенных к черешку листа, служили двумя плечами моста постоянного тока, разбаланс которого зависел от скорости движения воды по черешку. Это напряжение разбаланса записывалось на ЭПП-09. Хотя изменение влажности воздуха у поверхности листа и изменение количества воды, двигающейся по растению, мы не можем выразить в абсолютных значениях, тем не менее их изменения пропорциональны транспирации и скорости движения воды [2—4, 6].

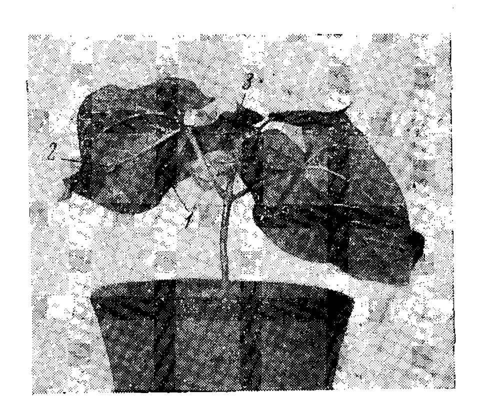


Рис. 1. Группа датчиков, установленных на растении фасоли

1 — микротермометр; *2* — микрогигрометр; *3* — датчик скорости движения воды

Электрическое сопротивление, или импеданс листа измеряли при помощи мостовой схемы переменного тока, питаемой на частоте 1000 *гц* при амплитуде 0,3 *в*. В одно из плеч моста включали измеряемый объект — лист с наложенными на верхнюю часть обратимыми иммерсионными электродами. Напряжение разбаланса после усиления подавали на двухполупериодную выпрямительную схему и через П-образный фильтр на самописец ЭПП-09 [7]. В некоторых опытах жидкостные обратимые электроды прикреплялись к нижней стороне листа и черешку для измерения разности потенциалов между этими двумя точками.

Разность потенциалов регистрировалась с помощью электрометрического усилителя ЭМУ-4 с входным сопротивлением 10^9 *ом* и самописца ЭПП-09 [5].

Таким образом, в одном опыте можно было одновременно записывать скорость передвижения воды по черенку, изменение интенсивности транспирации, температуры листа, электрического сопротивления, разности потенциалов (рис. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследования показали, что в условиях постоянной температуры воздуха, достаточного увлажнения почвы и 12-часовом ритме света и темноты, растения имеют четкий суточный ход водного обмена.

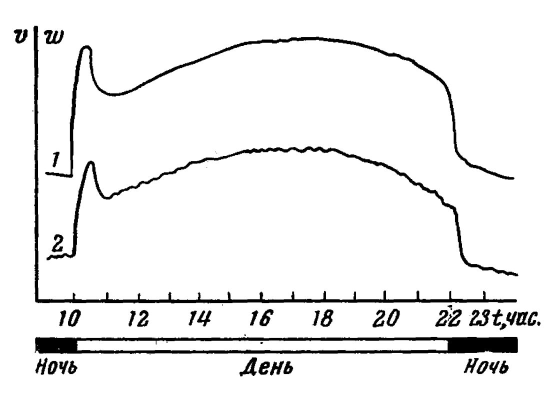


Рис. 2. Суточный ход динамики водного обмена растений

1 — скорость движения воды (*v*); 2 — интенсивность транспирации (*w*).
По оси ординат отложены в относительных единицах величины, пропорциональные скорости движения воды и транспирации

Переход растений с ночного уровня водного обмена на дневной при включении света, как правило, сопровождается резким всплеском транспирации и скорости движения воды.

Затем транспирация и скорость движения воды постепенно увеличивается, достигая максимума к середине дневного периода, а далее постепенно уменьшается. С выключением света интенсивность водного обмена переходит на ночной уровень (рис. 2). Если выключить свет в дневную часть суток, то у растений, выращиваемых в таких условиях, и транспирация и скорость движения воды быстро, но плавно уменьшаются, достигая постоянного значения, превыщающего ночной уровень интенсивности, через 20—30 мин. При включении света они снова увеличиваются до прежней величины. Это увеличение может быть плавным или сопровождаться 2—3 колебаниями (рис. 3).

Ранее нами было показано, что при незначительном водном дефиците у растений имеет место характерная реакция на полив [4]. Через несколько секунд после полива скорость движения воды резко возрастает, а затем падает, причем ниже прежнего уровня.

В дальнейшем после одного-двух всплесков скорость движения воды переходит на более высокий стационарный уровень. Интенсивность транспирации сразу же после полива не увеличивается, а иногда даже уменьшается. Только после максимума первого периода колебания скорости движения воды начинает повышаться интенсивность транспирации; это увеличение может быть плавным или сопровождаться двумя-тремя затухающими колебаниями. После полива происходит экспоненциальное падение электрического сопротивления листа, которое через некоторое время переходит на новый стационарный уровень (рис. 4). Таким образом, растения, выращиваемые в обычных благоприятных условиях, сравнительно быстро и плавно регулируют свое физиологическое состояние в ответ на резкое изменение внешней среды.

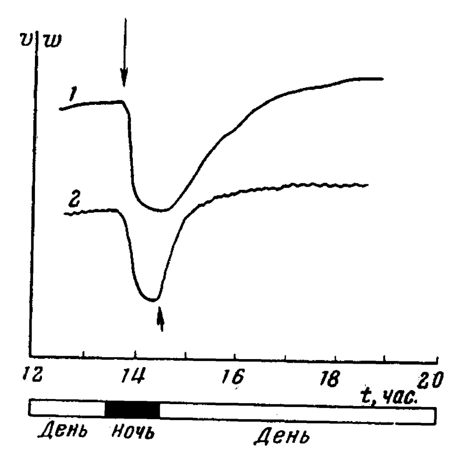


Рис. 3. Реакция растений на кратковременное выключение света

1 — скорость движения воды (v); 2 — интенсивность транспирации (w).

Стрелками указаны моменты выключения и включения света

Совершенно иначе реагируют на такие же воздействия растения, испытавшие влияние водного дефицита. Для создания водного дефицита растения фасоли, ранее развивавшиеся при достаточном водоснабжении, в течение недели растут без полива. К концу этого срока и транспирация и движение воды в растении почти прекращаются, а листья начинают терять тургор. Такие растения после полива, полного восстановления тургора и достижения прежнего высокого уровня скорости движения воды и транспирации реагируют на резкое изменение условий внешней среды не только изменением интенсивности водного обмена, но и переходом к колебательному характеру его [4, 5].

На рис. 5 приведены примеры выхода водного обмена на колебательный режим после полива растения и после включения света. Длительность каждого периода колебаний составляет для разных растений 30—50 мин. При сохранении приблизительно постоянной частоты амплитуда их может сильно меняться. Обычно колебания — синусоидальные, однако наблюдаются колебания и более сложной формы. Очень важно отметить, что колебания транспирации всегда опережают колебания скорости движения воды; обычно это опережение достигает $^1/_4$ периода.

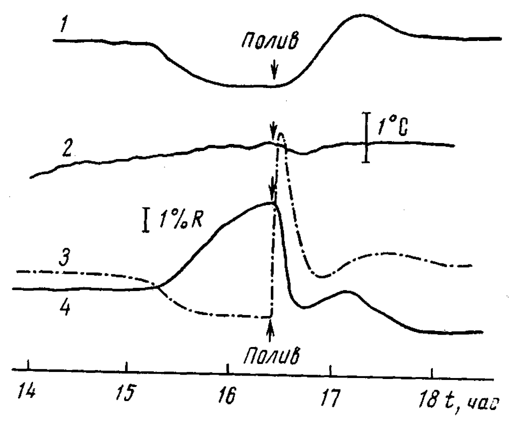


Рис. 4. Переходные процессы, возникающие в листе при поливе

1 — интенсивность транспирации; 2 — температура листа; 3 — скорость движения воды; 4 — электрическое сопротивление

Такой своеобразный характер водного обмена сопровождается соответственными изменениями других функций растений. Например, при колебательном режиме водного обмена изменения электрофизиологических параметров растения также имеют периодический характер (рис. 6 и 7). Из этих рисунков видно, что период колебаний всех регистрируемых характеристик одинаков, но фазы различны. Нужно сказать, что колебательный процесс захватывает все растение в целом (рис. 8).

Существенно отличная картина наблюдается в том случае, когда разные листья одного растения находятся в неодинаковых

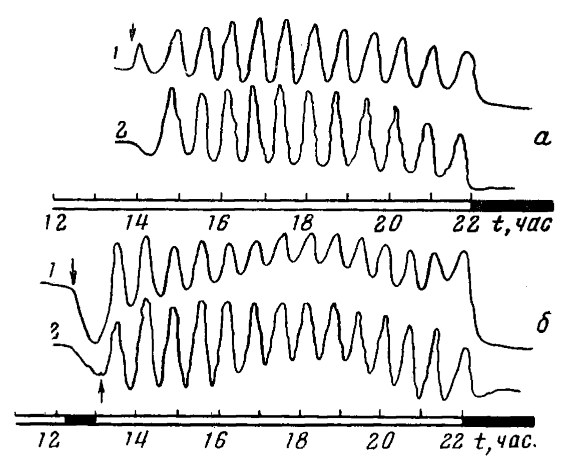


Рис. 5. Реакция растений, испытавших влияние длительной почвенной засухи, на изменение условий внешней среды

а — выход водного обмена на автоколебательный режим после полива; *б* — выход водного обмена на автоколебательный режим после кратковременного выключения света

1 — скорость движения воды; 2 — интенсивность транспирации. Стрелками обозначен момент полива (*а*) и момент выключения света (*б*)

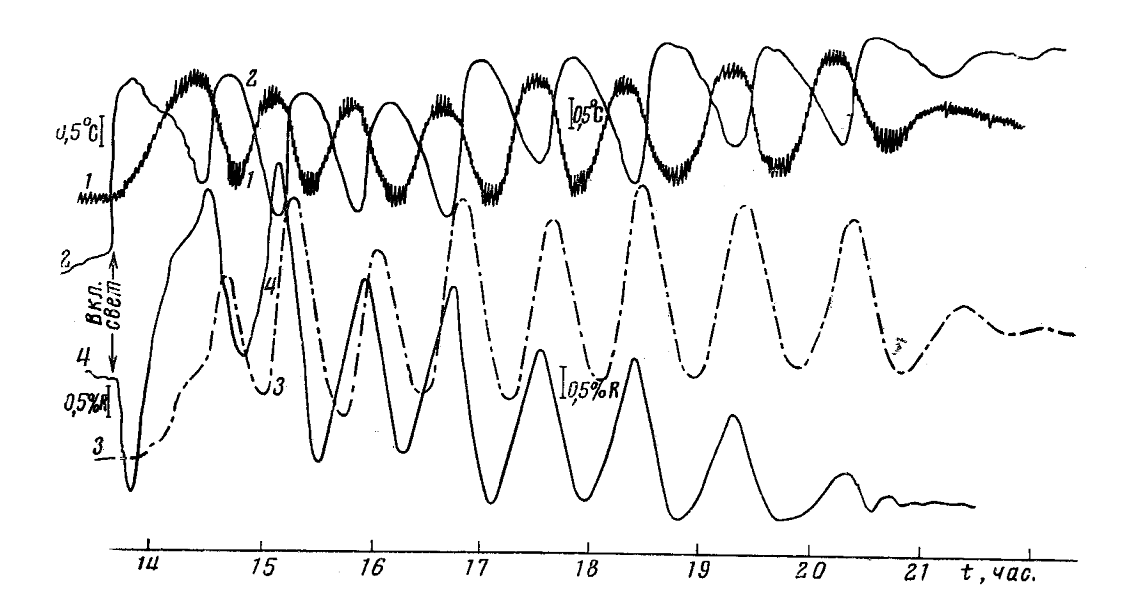


Рис. 6. Колебательный характер водного обмена, температуры и импеданса листа растения фасоли

1 — интенсивность транспирации; 2 — температура листа; 3 — скорость движения воды; 4 — импеданс

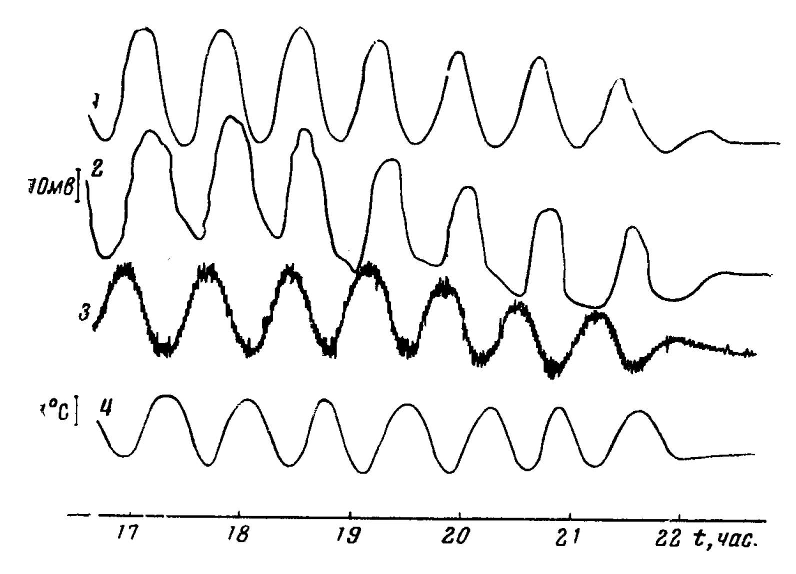


Рис. 7. **Колебательный характер водного обмена, температуры и разности потенциала между листом и черешком**

1 — скорость движения воды; 2 — разность потенциалов; 3 — транспирация; 4 — температура

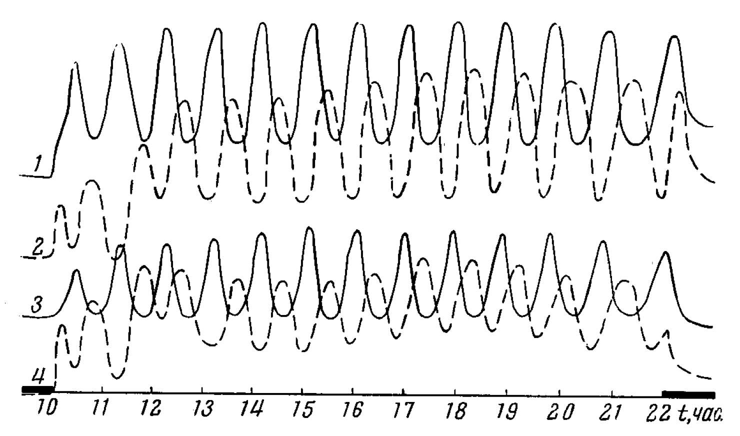


Рис. 8. **Динамика водного обмена в режиме автоколебаний (супротивные листья находятся в одинаковых фотопериодических условиях)**

1 — скорость движения воды в черешке правого листа; 2 — температура правого листа; 3 — скорость движения в черешке левого листа; 4 — температура левого листа

световых условиях, например один лист на свету, а другой — в темноте. У таких растений лист, находящийся на свету, дает автоколебания транспирации, а лист, находящийся в темноте, не дает их.

Скорость движения воды колеблется в обоих листьях (рис. 9). При этом колебания скорости движения воды у темнового листа резко отличаются от колебаний скорости движения воды у листа, находящегося на свету. Прежде всего они значительно меньше по интенсивности, что и понятно, так как расход воды

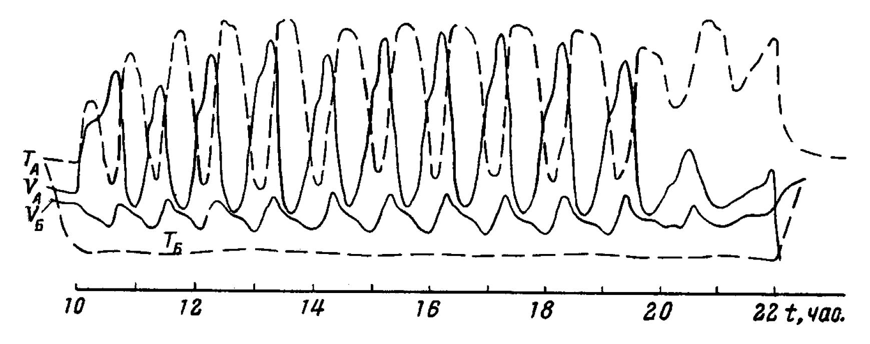


Рис. 9. Динамика водного обмена в режиме автоколебаний (супротивные листья одного растения находятся в противоположных фотопериодических условиях)

Т — температура; *А* — правый лист находится на свету; *Б* — левый лист — в темноте

у этого листа очень мал, поскольку интенсивность транспирации в темноте невелика. Колебания скорости движения воды у темнового листа всегда отстают от колебаний скорости движения воды у листа, находящегося на свету. Кроме того, у темнового листа уменьшение скорости движения воды происходит не плавно, а с некоторой задержкой в середине периода.

Амплитуда и форма колебаний скорости движения воды в темновом листе свидетельствуют о том, что эти колебания являются вынужденными и обусловленными периодическими изменениями этой функции, происходящими в листе, находящемся на свету. Поэтому колебания, происходящие в листе, который находится на свету, можно рассматривать как активные — собственные, а колебания, возникающие в темновом листе,— наведенные [9].

Вероятно, в возникновении и поддержании собственных автоколебаний важнейшую роль играют устьица с их способностью к фотоактивному движению, поэтому в листе, находящемся в темноте, и нет собственных колебаний. Наличие же наведенных колебаний скорости движения воды в листе, находящемся в темноте, обусловлено наличием единой водной системы растения,

поэтому изменение скорости движения воды в одной части этой системы неизбежно отражается на скорости движения во всех других частях. Это единство водной системы растения подтверждается, в частности, и тем, что при резком увеличении скорости движения воды в черешке одного листа, в черешке другого листа сразу же наблюдается уменьшение скорости движения воды (рис. 10).

Чрезвычайно интересно, что и на функциональной деятельности листа, находящегося на свету, сказывается влияние листа, находящегося в темноте. Обычно, когда все растение находится на свету, форма колебаний и скорости движения воды и транспирации оказывается приблизительно синусоидальной. Если же один лист растения находится в темноте, то у листа, находящегося на свету, колебания принимают более сложную форму: во время увеличения скорости движения воды, примерно в середине периода, четко виден момент замедления скорости, а иногда возникают даже два максимума.

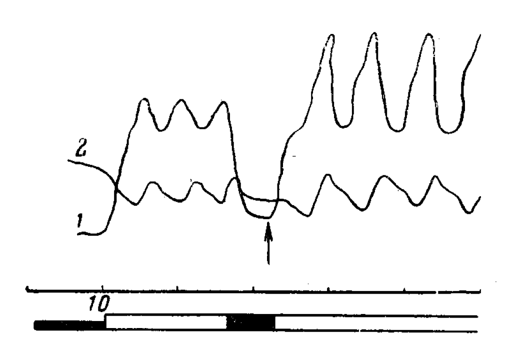


Рис. 10. Влияние изменения скорости движения воды в черешке одного листа на скорость движения воды в черешке супротивного листа

1 — лист, находящийся на свету; стрелкой указан момент включения света; 2 — лист находящийся в темноте

Для объяснения механизма возникновения наблюдаемых нами автоколебаний была предложена модель водного обмена растения, позволяющая понять причины определения фазовых соотношений между интенсивностью транспирации и потоком воды в черешке листа, увеличение амплитуды колебаний при усилении освещенности листа и т. д. [8].

Таким образом, процессы регулирования в растениях в зависимости от их физиологического состояния резко различаются. При выращивании в благоприятных условиях водообеспечения регулирование носит плавный, устойчивый характер, переходные процессы характеризуются быстрозатухающими колебаниями. У растений, перенесших предварительную почвенную засуху, процессы регулирования резко меняются. Такие растения в ответ на изменение внешней среды не способны к плавной регуляции своих физиологических функций, которые при этом состоянии растений переходят на автоколебательный режим.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бюннинг Э.* Ритмы физиологических процессов. ИЛ, 1961.
2. *Карманов В. Г.* Бюлл. научно-техн. информации по агроном. физике, 1958, № 4, 9.
3. *Карманов В. Г.* Докл. АН СССР, 1959, **126**, 207.
4. *Карманов В. Г., Савин В. Н.* Докл. АН СССР, 1964, **154**, 970.
5. *Карманов В. Г., Савин В. Н., Мелещенко С. Н., Лялин О. О.* Биофизика, 1964, 9, 631.
6. *Чудновский А. Ф., Карманов В. Г., Савин В. Н., Рябова Е. П.* Кибернетика в сельском хозяйстве. Л., изд-во «Колос», 1965.
7. *Карманов В. Г., Мелещенко С. Н., Савин В. Н.* Биофизика, 1965, **10**, 155.
8. *Карманов В. Г., Мелещенко С. Н., Савин В. Н.* Биофизика, 1966, **11**, 147.
9. Сб. «Процессы регулирования в биологии». ИЛ, 1960.
10. *Савин В. Н.* Сб. Труды Всесоюзной конференции «Применение кибернетики в растениеводстве». Л., изд-во «Колос», 1966, 35.

КИНЕТИКА КУЛЬТИВИРОВАНИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ ИНЕРЦИЯ

Н. В. СТЕПАНОВА, Д. С. ЧЕРНАВСКИЙ, Н. Д. ИЕРУСАЛИМСКИЙ

Физический факультет МГУ

Физический институт АН СССР

Институт биохимии и физиологии микроорганизмов АН СССР, Пущино-на-Оке

В проточных культиваторах полного смешения устанавливается равновесное состояние, при котором прирост биомассы за единицу времени остается постоянным. Если изменить условия выращивания микроорганизмов (например, скорость протока или концентрацию питательного субстрата), то устанавливается новая скорость прироста биомассы. При этом иногда наблюдаются колебания вокруг нового положения равновесия [3].

Дифференциальные уравнения, описывающие кинетику роста микроорганизмов [2], не допускают колебательных решений при переходе от одного состояния равновесия к другому. В настоящем сообщении делается попытка показать, что учет биологической инерции микроорганизмов позволяет получить интересующие нас режимы культивирования. Далее, предлагается некоторый биохимический механизм, объясняющий отставание изменения скорости роста от изменения условий выращивания. В порядке обсуждения ставится вопрос о возможной роли колебательных режимов для получения синхронной культуры.

Исследование уравнений роста

Рассмотрим прежде всего систему уравнений, описывающих изменения концентрации биомассы B и питательного субстрата S при проточном культивировании

$$\begin{cases} \dfrac{dB}{dt} = \mu B - DB, & (1а) \\ \dfrac{dS}{dt} = -\alpha\mu B + D(S_0 - S), & (1б) \end{cases}$$

где D — скорость разбавления; μ — удельная скорость роста биомассы; α^{-1} — экономический коэффициент; S_0 — концентрация субстрата на входе культиватора. Если не учитывать биологической инерции, то μ в простейшем случае (см. например [5]) будет функцией концентрации субстрата S

$$\mu = \frac{\mu_0 S}{k_m + S}. \quad (2)$$

Перейдем к безразмерным переменным и параметрам

$$x = \frac{B\alpha}{S_0}, \quad y = \frac{S}{S_0}, \quad k = \frac{k_m}{S_0}, \quad u = \frac{D}{\mu_0}, \quad T = t\mu_0.$$

Тогда имеем из (1) и (2)

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dT} &= \frac{y}{k+y}x - ux, \\ \frac{dy}{dT} &= -\frac{y}{k+y}x + u(1-y). \end{aligned} \quad (3)$$

Система (3) имеет следующие стационарные решения:

$$\begin{aligned} &\bar{y} = \frac{ku}{1-u}, \quad \bar{x} = 1 - \bar{y} = \frac{1-(k+1)u}{1-u} \quad \text{при} \quad u \leqslant \frac{1}{k+1}; \\ &\bar{y} = 1, \ \bar{x} = 0 \qquad \text{при} \quad u \geqslant \frac{1}{k+1}. \end{aligned} \quad (4)$$

Исследуем устойчивость особой точки системы (3) с координатами (4) (при условии $u < \frac{1}{k+1}$). Для этого положим

$$x = \bar{x} + \xi; \quad y = \bar{y} + \eta, \quad (5)$$

где ξ и η — малые отклонения от положения равновесия. Подставив (5) и (4) в (3) и ограничиваясь членами первого порядка малости (по ξ и η), имеем

$$\begin{aligned} \frac{d\xi}{dT} &= \sigma\eta, \\ \frac{d\eta}{dT} &= -u\xi - (\sigma + u)\eta, \end{aligned} \quad (6)$$

где

$$\sigma = \frac{1}{k}(1-u)[1-(k+1)u] > 0. \tag{7}$$

Корнями характеристического уравнения системы (6) являются $\lambda_1 = -u$; $\lambda_2 = -\sigma$, оба — действительные и отрицательные, т. е. особая точка системы (3) есть устойчивый узел.

Введем теперь представление о биологической инерции. Математически это означает, что скорость роста является функцией не только концентрации субстрата, но и времени. Запишем тогда уравнение установления для μ (t)

$$\frac{d\mu}{dt} = \frac{1}{\tau}(\bar{\mu}(S) - \mu). \tag{8}$$

Стационарное значение $\bar{\mu}(S)$ определяется, как и ранее, уравнением (2), величина τ — некоторая постоянная времени, характеризующая биологическую инерцию. Считая $\mu/\mu_0 = v$ новой безразмерной переменной и введя параметр $\gamma = \frac{1}{\tau\mu_0}$, имеем систему трех уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dT} &= vx - ux, \\ \frac{dy}{dT} &= -vx + u(1-y), \\ \frac{dv}{dT} &= \gamma\left(\frac{y}{k+y} - v\right). \end{aligned} \tag{9}$$

В положении равновесия $\bar{v} = u$, $\bar{x}$ и $\bar{y}$ определяются снова выражениями (4).

Для исследования устойчивости особой точки положим: $x = \bar{x} + \xi$, $y = \bar{y} + \eta$, $v = u + \zeta$. Система уравнений для малых отклонений будет

$$\begin{aligned} \frac{d\xi}{dT} &= \qquad\qquad + \bar{x}\zeta, \\ \frac{d\eta}{dT} &= -u\xi - u\eta - \bar{x}\zeta, \\ \frac{d\zeta}{dT} &= \qquad \frac{\sigma\gamma}{\bar{x}}\eta - \gamma\zeta, \end{aligned} \tag{10}$$

где $\bar{x}$ и σ определяются выражениями (4) и (7). Составим характеристическое уравнение системы (10)

$$(\lambda + u)(\lambda^2 + \gamma\lambda + \sigma\gamma) = 0. \tag{11}$$

Корни уравнения (11)

$$\lambda_1 = -u; \quad \lambda_{2,3} = -\frac{\gamma}{2} \sqrt{\frac{\gamma^2}{4} - \sigma\gamma}. \tag{12}$$

Таким образом, если $\sigma < \frac{\gamma}{4}$, имеем устойчивый узел (γ всегда положительно), если $\sigma > \frac{\gamma}{4}$, — устойчивый фокус. Рассмотрим подробнее последнее условие. Уравнение $\sigma = \frac{\gamma}{4}$ есть парабола в переменных γ и u (рис. 1).

$$\gamma = \frac{4}{k}(1-u)[1-(k+1)u].$$

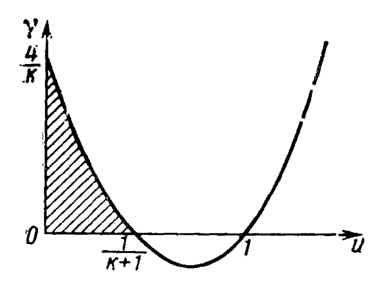


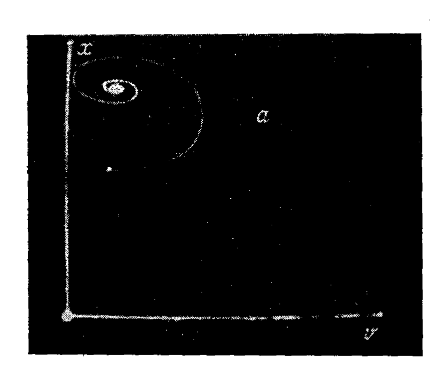
Рис. 1. Плоскость параметров γ, u системы (9)

В заштрихованной области—стационарные состояния типа фокуса

Особая точка типа фокус возможна, если параметры системы γ и u лежат в заштрихованной области (при $u > \frac{1}{k+1}$; $\bar{x} \equiv 0$ и уравнения (10) не имеют смысла).

Затухание в системе увеличивается при увеличении γ (при приближении к границе, разделяющей узлы и фокусы).

Для исследования фазовых траекторий система уравнений (9) была набрана на электронной моделирующей установке. На фотографиях рис. 2 приведены фазовые кривые в плоскости переменных (x, v), снятые с экрана осциллографа. В зависимости от соот-



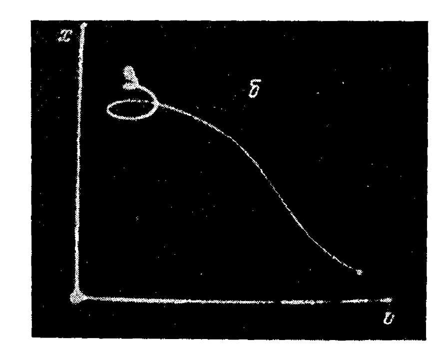


Рис. 2. Фазовые кривые в плоскости x, v, соответствующие различным начальным условиям

x — биомасса; v — коэффициент репродукции

a — $v_{t=0} = v_{стац}$; $б$ — $v_{t=0} \gg v_{стац}$

ношения параметров u и γ фазовые траектории в пространстве (x, y, v) носят различный характер. Это — либо спираль, расположенная в плоскости $x + y = 1$ (рис. 2, *а*), либо пространственная спираль (рис. 2, *б*).

Биологическая природа инерционности и характерное время запаздывания

Третье уравнение в системе (9) отражает тот факт, что стационарная зависимость μ от концентрации субстрата y устанавливается не сразу, а с запаздыванием (где τ — время запаздывания), т. е. система обладает инерцией. В системе будут наблюдаться затухающие колебания, если это время — порядка времени репродукции и больше ($\tau \gtrsim \mu_0$).

Рассмотрим некоторые из возможных причин биологической инерции и оценим соответствующие им характерные времена.

1. Выражение (2) по форме совпадает с уравнением Михаэлиса — Ментона. Можно думать в связи с этим, что (2) передает зависимость от концентрации субстрата скорости некоторой узловой ферментативной реакции — узкого места в цепи усвоения субстрата. Тогда μ должно быть пропорционально концентрации фермент-субстратного комплекса $[ES]$, для которого справедливо уравнение

$$\frac{d}{dt}[ES] = k_{+1}\{E_0 S - (k_m + S)[ES]\}, \qquad (13)$$

где E_0 — начальная концентрация фермента.

Для μ можно записать аналогично

$$\frac{d}{dt}\mu = k_{+1}(k_m + S)\left\{\frac{\mu_0 S}{k_m + S} - \mu\right\}. \qquad (14)$$

Сравнивая (14) с (9), имеем по порядку величины

$$\tau \simeq \frac{1}{k_{+1}k_m} = \frac{1}{k_{-1} + k_2},$$

т. е. время запаздывания порядка времени оборота фермента. Эти времена очень малы по сравнению с временем репродукции и, следовательно, рассмотренный выше механизм не может быть причиной инерции.

2. Узким местом, определяющим скорость роста μ, может быть содержание ферментов, участвующих в первичной переработке субстрата. Концентрация ферментов может зависеть от концентрации субстрата в случае, если последний индуцирует синтез ферментов (согласно механизму, рассмотренному Жакобом и Моно [1]). Полагая, что μ пропорционально содержанию ферментов (величина E_0 в формуле (13)), можно снова написать уравнение установления для μ. Время установления будет порядка характерных

времен наиболее медленных процессов в синтезе ферментов, именно, времени синтеза матричной РНК (или времени синтеза белка на ней) [1]. Эти времена — порядка нескольких (или десятка) минут. Действительно, время, необходимое для присоединения одного нуклеотида в цепи mРНК или одной аминокислоты в белке,— порядка нескольких секунд, учитывая, что в mРНК сотни нуклеотидов, получим для времени синтеза десятки минут.

Эти времена, хотя и велики по сравнению с временами ферментативных процессов, все же могут быть малы по сравнению со временем репродукции, измеряемым часами. Для объяснения колебаний этот механизм, по-видимому, тоже не подходит.

3. Рассмотрим случай, в котором определяющим звеном синтеза ферментов, а следовательно, и скорости роста μ, является число рибосом R, отнесенное к единице биомассы. Можно принять, что концентрация фермента E_0 пропорциональна R, тогда уравнение установления для биомассы будет иметь следующий вид:

$$\frac{dx}{dt} = R\mu_0 \frac{S}{k_m + S} x - Dx = \mu_1 x - Dx. \tag{15}$$

Известны также опытные данные о росте концентрации рибосомальной РНК при увеличении μ (в стационаре) [5]. Эта зависимость может быть представлена в виде

$$\bar{R} = a + b\bar{\mu}. \tag{16}$$

Тогда уравнение установления для R аналогично (8) запишем следующим образом:

$$\frac{dR}{dt} = \frac{1}{\tau_R}(a + b\mu_1 - R). \tag{17}$$

Здесь τ_R — некоторая величина, имеющая смысл времени распада рибосом. Так как экспериментально не наблюдается действительного распада рибосом в клетке, то убыль относительной концентрации рибосом может осуществляться лишь за счет роста биомассы и деления клеток. Поэтому величина τ_R должна быть связана со скоростью роста, т. е. $\tau_R \approx \mu_1^{-1}$.

Заметим, что в стационарном режиме мы можем, воспользовавшись (15) и (16), исключить $\bar{R}$ и получить для μ_1 выражение

$$\mu_1 = \bar{\mu}_0 \frac{b}{1 - b\bar{\mu}_0} \frac{S}{k_S + S}, \quad k_S = \frac{k_m}{1 - b\bar{\mu}_0}, \tag{18}$$

которое совпадает по форме с (2), однако константа k_S отличается по смыслу от постоянной Михаэлиса.

[1] Здесь мы не приводим подробностей вывода, который нетрудно провести, подсчитывая вероятность застать оперон открытым и связывая с этим скорость синтеза mРНК (аналогичные расчеты приведены в сообщении Чернавского, Григорова, Поляковой, см. настоящий сборник, стр. 138).

Уравнение (17) (при учете (18)) более сложное, чем соответствующее ему уравнение (8). Однако, если $k_S \gg k_m$ и $S \approx k_S$, эти уравнения совпадают и характерное время инерции будет в этом случае

$$\tau_R \frac{1}{1 - b\bar{\mu}_0} \gtrsim \mu^{-1};$$

т. е. постоянная времени — как раз такая, при которой возможны колебательные режимы установления.

Нам кажется, что последний механизм биологической инерции наиболее правдоподобен, однако мы отнюдь не хотим утверждать, что он единственно возможный.

Возраст культуры и возможность синхронизации

Нам хотелось бы обратить внимание на связь колебательных режимов культивации с распределением микроорганизмов по возрастам. Последнее существенно для получения синхронных культур [4] (культур с явным преобладанием одного возраста), для оптимальных режимов продукции специфических веществ (витаминов, гормонов и т. п.) и многих других проблем.

Будем рассматривать вместо полной биомассы $x\,(t)$ распределение организмов по возрастам $X\,(t,\ \tau)$, где τ — возраст — время, прошедшее с момента возникновения организма. Концентрация биомассы $x\,(t)$ выражается интегралом

$$x(t) = \int_0^\infty X\,(t,\ \tau)\,\mathrm{d}\tau. \qquad (19)$$

Функция $X\,(t,\ \tau)$ подчиняется уравнению

$$\frac{\mathrm{d}X\,(t,\ \tau)}{\mathrm{d}\tau} + \frac{\mathrm{d}X\,(t,\ \tau)}{\mathrm{d}t} = -(W + D - \mu)\,X\,(t,\ \tau). \qquad (20)$$

Уравнение (20) выражает закон сохранения биомассы: левая часть — дивергенция величины $X\,(t, \tau)$ в пространстве (t, τ), правая часть — источники. А именно: $\mu \cdot X\,(t,\ \tau)$ — прирост за счет усвоения субстрата; $D \cdot X\,(t, \tau)$ — убыль из-за протока; $W \cdot X\,(t, \tau)$ — убыль за счет деления и перехода в другую возрастную категорию (W — вероятность деления в единицу времени; она, естественно, является функцией возраста τ).

Если «прожорливость» культуры μ не зависит от возраста, то интегрируя (20) по τ можно получить обычное уравнение для изменения концентрации биомассы $x\,(t)$ (первое уравнение системы (1)).

В более общем случае, когда μ зависит от возраста τ, уравнения (1), вообще говоря, нуждаются в уточнении, их можно рассматривать лишь как первое приближение к решению задачи.

Будем искать решение уравнения (20) в виде

$$X(t,\ \tau) = X_0 F(t-\tau)\,e^{-\Phi(t,\tau)}; \qquad (21)$$

где $F(t-\tau)$ — произвольная функция, определяющаяся из начальных условий, а функция $\Phi(t, \tau)$ подчиняется неоднородному линейному уравнению

$$\frac{d\Phi}{dt} + \frac{d\Phi}{d\tau} + W(t,\ \tau) - \mu(t,\ \tau) + D = 0. \qquad (22)$$

В стационарном режиме все величины не зависят от t, функция F

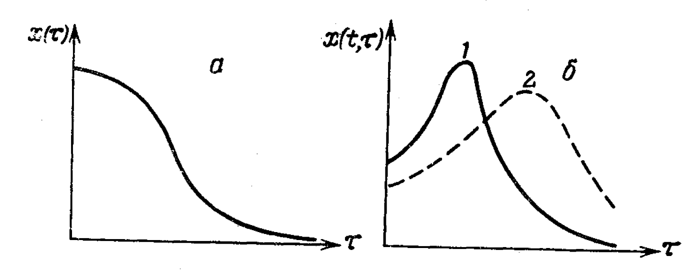


Рис. 3. Распределение по возрастам

а — в стационарном режиме; *б* — в периодическом режиме

Кривая *2* соответствует более позднему времени чем кривая *1*

постоянна и распределение культуры по возрастам дается выражением

$$X(\tau) = X_0 \exp\left\{-\int\limits_0^\infty [W(\tau') - \mu(\tau') + D]\,d\tau\right\}. \qquad (23)$$

Распределение по возрастам имеет монотонный характер и в нем преобладают молодые особи (рис. 3, *а*).

Синхронизация культуры, т. е. преобладание какого-либо возраста в стационарном режиме, таким образом, невозможна. Однако можно говорить о среднем возрасте и об относительном «постарении» или «омоложении» культуры в целом при переходе от одного стационарного состояния к другому. Это также может представлять интерес для практических целей.

Можно математически показать, что выделенность какого-либо возраста, т. е. распределение культуры по возрастам (см. рис. 3, *б*) будет иметь место только при периодических режимах культивирования [1]. Если максимум кривой распределения достаточно узок и высок (кривая *1*), то культура является синхронной. С течением времени максимум смещается вправо (кривая *2*), расплывается и уступает место следующей волне.

[1] Важную роль при этом играет зависимость μ и W от возраста, а также от концентрации субстрата.

Более подробное рассмотрение, оценку возможной ширины и высоты максимумов и выбор оптимальных для синхронизации режимов мы надеемся провести впоследствии.

* * *

В заключение пользуемся случаем выразить признательность Ю. М. Романовскому за плодотворные обсуждения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Жакоб Ф., Моно Ж.* Сб. «Регуляторные механизмы клетки». Изд-во «Мир», 1964, стр. 278 и 489.
2. *Степанова Н. В., Романовский Ю. М., Иерусалимский И. Д.* Докл. АН СССР, 1965, **163**, 1266.
3. *Finn R. K. Wilson R. E.* J. Agric. and Food Chem., 1956, **2**, 66.
4. *Herbert D. A.* In «Symposium on continuous culture of microorganisms», 1960, Sc. I. Monograph. No 12. London, 1961.
5. *Monod J.* Recherches sur la croissance des cultures bactériens. Paris, 1942.

О СИНХРОННОМ ИЗМЕНЕНИИ КЛЕТОЧНЫХ ЯДЕР

В. М МИТЮШИН, Л. Л. ЛИТИНСКАЯ, Л. Б. КАМИНИР

Институт биологической физики АН СССР, Москва

Известно, что ядра некоторых клеток, например клеток гипоталамуса мыши [14] или замыкающих клеток устьиц листового эпидермиса [10], периодически меняют свои размеры. Период таких колебаний составляет около суток. В этой работе мы исследовали возможность периодического изменения размеров ядер клеток асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ).

МЕТОДИКА

Измерения площади ядер проводились на автоматическом анализаторе микрообъектов, разработанном в Институте биологической физики АН СССР [4].

Ядра клеток АКЭ в качестве объекта исследования были выбраны из следующих соображений. Популяция асцитных клеток представляет взвесь одиночных клеток эпителиального происхождения с небольшой примесью лейкоцитов. В генетическом отношении эти клетки также достаточно однородны. Более 70% их диплоидны, остальные поли- или гетерополиплоидны. К числу достоинств АКЭ относится также легкость культивирования и простота приготовления из однородной суспензии однослойных препаратов — мазков.

Подробно методика перевивки АКЭ, техника приготовления и окраски мазков и методика проведения эксперимента описаны в работе [8].

Результаты измерений

1. Средний размер ядер клеток АКЭ, взятых у одной и той же мыши через определенные интервалы времени (5, 15 и 60 мин.), периодически меняется. Период колебаний значений среднего раз-

мера равен примерно 60—90 мин. Максимальное изменение размеров ядер по отношению к среднему значению во времени составляет 20—30% (рис. 1, *а*, *б* и *в*). В таблице приведены средние разме-

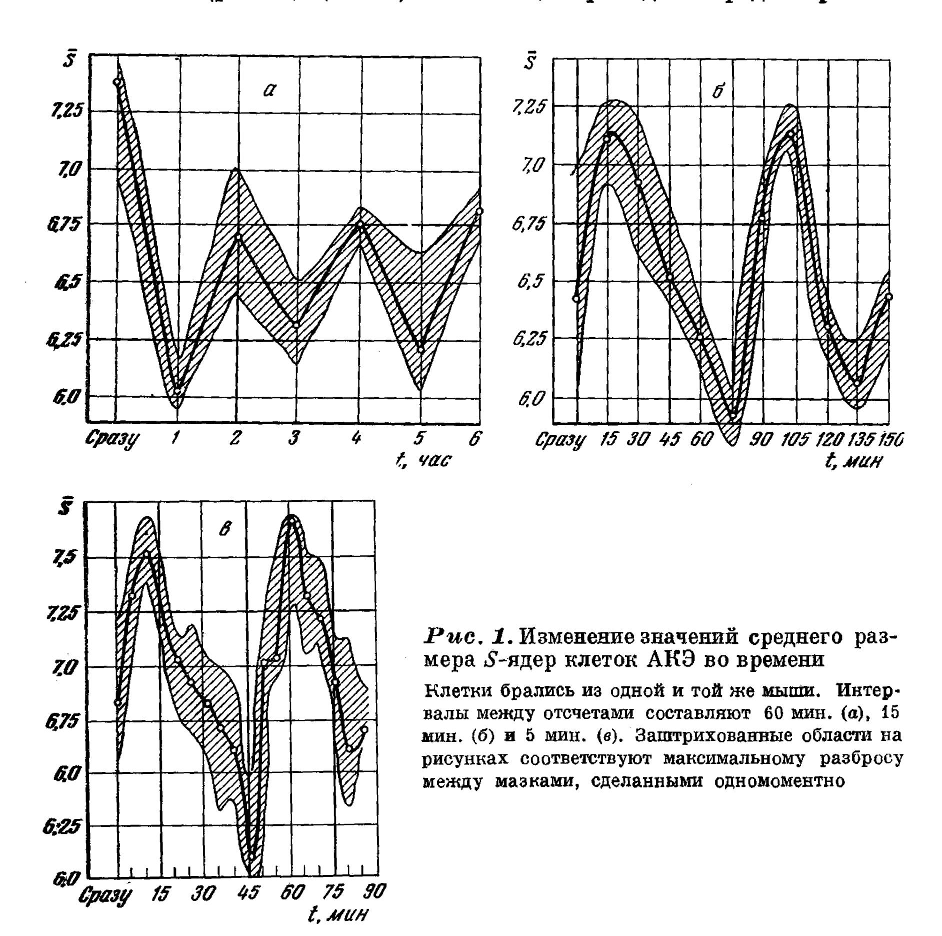


Рис. 1. Изменение значений среднего размера *S*-ядер клеток АКЭ во времени

Клетки брались из одной и той же мыши. Интервалы между отсчетами составляют 60 мин. (*а*), 15 мин. (*б*) и 5 мин. (*в*). Заштрихованные области на рисунках соответствуют максимальному разбросу между мазками, сделанными одномоментно

ры ядер для случая, показанного на рис. 1, *в*. Для каждой точки измерялись размеры около 7500 ядер (по 5 мазков, сделанных одномоментно, в каждом по 1500 ядер), В последней строке таблицы даны значения критерия Стьюдента для определения достоверности различия между текущим значением среднего и его минимальным значением (точка *9*).

2. Пульсация ядер клеток АКЭ сохраняется при инкубации клеток in vitro, причем изменение температуры от 37 до 20°С слабо сказывается на характере пульсации (рис. 2, *а* и *б*).

	№ отсчета*																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Среднее для каждого мазка	7,2 6,9 6,4 6,8 6,8	7,5 7,2 7,2 7,4 7,2	7,4 7,8 7,4 7,5 7,5	7,2 6,8 7,1 6,9 7,1	7,2 6,7 7,0 6,8 7,0	6,6 7,0 6,8 6,7 6,9	7,0 6,3 6,8 6,7 6,6	6,6 6,4 6,6 6,6 6,9	6,1 6,3 6,2 6,1 6,1	6,9 6,9 7,2 7,1 7,0	6,7 7,0 7,0 6,2 7,7	7,3 7,7 8,3 7,9 8,0	7,0 7,5 7,3 7,2 7,4	7,1 7,5 7,2 7,1 7,2	7,0 7,1 6,8 6,9 6,9	6,3 6,4 7,2 6,6 6,7	6,9 6,7 6,7 6,6 6,9
$\overline{S}_\Sigma$	6,8	7,3	7,5	7,0	6,9	6,8	6,7	6,6	6,1	7,0	7,0	7,8	7,3	7,2	6,9	6,6	6,7
$\sigma \cdot 10^{-2}$	25	14	17	16	20	17	26	17	10	13	50	35	20	17	10	34	14
$\frac{\overline{S}_i - \overline{S}_9}{\overline{S}_9}$ %	12	20	22	15	13	12	10	8	0	15	15	28	20	18	13	8	10
Достоверные различия между $\overline{S}_i$ и $\overline{S}_9$ по критерию Стьюдента **	2,6	7,0	7,0	4,5	3,6	3,7	2,1***	2,5***	—	5,6	1,8***	4,7	5,5	5,5	5,7	1,4***	3,5

* Интервалы между точками отчетов составляют 5 мин.

, * Средние значения различаются, если $\frac{\overline{S}_i - \overline{S}_9}{\sqrt{\overline{\sigma}^2_{\overline{S}_i} + \overline{\sigma}^2_{\overline{S}_9}}} \geqslant 4{,}03$ при $p = 0{,}99$ и $\frac{\overline{S}_i - \overline{S}_9}{\sqrt{\overline{\sigma}^2_{\overline{S}_i} + \overline{\sigma}^2_{\overline{S}_9}}} \geqslant 2{,}57$ при $p=0{,}95$ [9], т. е. недостоверно регистрируемое различие в точках, отмеченных ***. Величины средних выражены в относительных единицах площади.

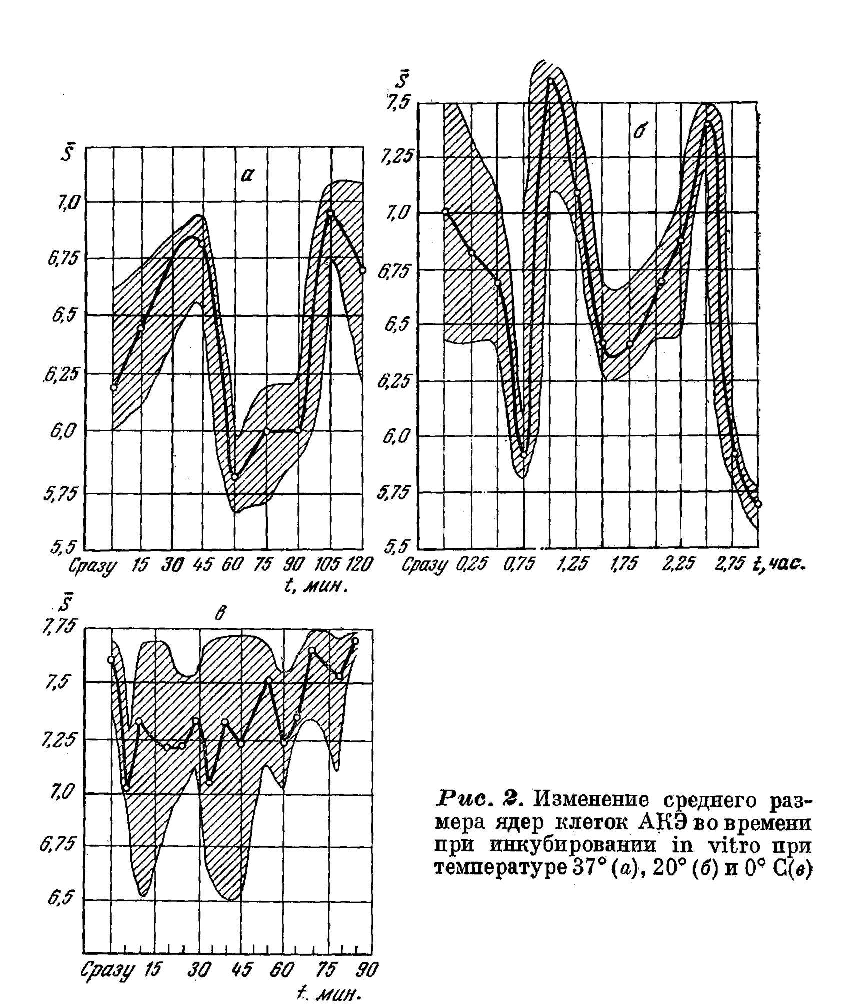


Рис. 2. Изменение среднего размера ядер клеток АКЭ во времени при инкубировании in vitro при температуре 37° (*а*), 20° (*б*) и 0° С(*в*)

3. Снижение температуры до 0° С приводит к прекращению пульсации ядер клеток АКЭ (рис. 2, *в*).

4. Прекращение пульсации ядер клеток АКЭ наблюдается и при добавлении в асцитную жидкость плазмы крови здоровой мыши (рис. 3). Разведение клеток АКЭ физиологическим раствором практически не влияет на характер пульсации ядер.

Обсуждение

Периодическое изменение площади ядер на 20—30% означает, что при акте сокращения ядер около половины их содержимого выходит в цитоплазму, т. е. ритмически работает механизм значительного по объему переноса веществ в клетке. Особенно следует

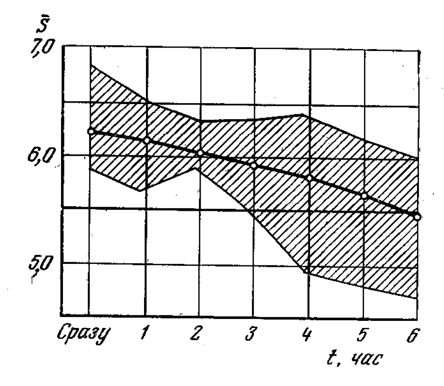


Рис. 3. Гашение пульсации ядер клеток АКЭ при добавлении плазмы крови нормальной мыши

подчеркнуть, что изменение размеров ядер происходит синхронно у значительной части клеток.

Действительно, принятый метод оценки изменения средних размеров ядер большого числа клеток при просмотре фиксированных мазков на автоматическом анализаторе микрообъектов исключает возможность наблюдения одной и той же группы клеток. И если тем не менее этим способом регистрируется сдвиг средних размеров ядер значительной части клеток, то причиной его может быть только одновременное изменение размеров ядер почти во всей клеточной популяции. Таким образом, в популяции клеток АКЭ, культивируемой в организме или вне его, постоянно присутствуют группы клеток, пульсирующие примерно с одинаковой частотой и в одной фазе.

Естественно возникает вопрос — каковы возможные механизмы синхронного сокращения ядер?

Одним из первых предположений, возникающих при обнаружении феномена синхронного сокращения ядер, является возможное увеличение среднего размера ядер клеток АКЭ за счет накопления крупных клеток в конце стадии g_2 перед митозом. Однако анализ показал, что это не так.

Длительность митотического цикла клеток АКЭ составляет 20—22 часа, а регистрируемый период пульсации ядер равен 60—90 мин. Кроме того, процент одновременно делящихся клеток АКЭ в норме составляет 2—3. Если определить распределение по размерам ядер до начала деления и после его окончания, то удалось бы зарегистрировать изменение среднего размера совокупности исследуемых ядер не более чем на 1—2%. Однако регистрируется изменение среднего размера на 20—30%, т. е. на порядок больше, чем может вызвать имеющаяся в АКЭ синхронность митозов. Наконец, была сделана попытка «накопить» крупные клетки в стадии g_2, облучая АКЭ рентгеном в дозе 200 *р*. Однако это также существенно не сказалось на амплитуде и периоде пульсации ядер клеток АКЭ.



Рис. 4. Электронномикроскопическая фотография ядра клетки АКЭ

Стрелкой отмечено образование внутриядерного включения и хроматиновый тяж (Хр). Увеличение 15000 раз

Другая возможность объяснить полученные результаты — феномен вращения ядер [16, 17]. В этом случае следовало бы предположить синхронное по скорости и направлению вращение ядер значительной группы клеток. Цейтраферная съемка показала, что ядра вращаются, как правило, в разные стороны и с различными скоростями. Кроме того, период вращения ядер измеряется минутами [18], а период регистрируемого изменения среднего размера ядер в несколько раз больше.

Изменение объема ядра может также происходить в результате функционирования сократительных белков в мембране и хроматине ядра [1, 2, 3, 11, 13, 15]. При анализе ультратонкой структуры ядер клеток АКЭ [5, 6, 7] были выявлены массивные хроматиновые тяжи со средним диаметром 1—2 *мк*, связывающие противоположные стороны ядерной оболочки. Эти хроматиновые тяжи могут сокращаться, втягивая за собой ядерную оболочку, что приводит к образованию внутриядерных впячиваний (рис. 4). При одновременной «работе» нескольких тяжей может, вероятно, происходить общее изменение объема ядра.

Наконец, можно предположить, что ритмические сокращения ядер являются пассивными и отражают осмотические деформации ядра или клетки в целом. Некоторые предварительные данные говорят в пользу этого предположения. Первые опыты по измерению клеток показали, что средний размер клеток меняется с таким же периодом и в той же фазе, что и средние размеры ядер.

В настоящее время исследование синхронного периодического изменения размеров клеточных ядер с целью установления природы механизма, вызывающего пульсацию, продолжается.

Выводы

1. Показана способность ядер клеток АКЭ периодически сокращаться (пульсировать).

2. Обнаружена синхронность в изменении размеров ядер для значительной части клеточной популяции.

3. Отмечаются некоторые свойства явления пульсации — сохранение его вне организма, слабое влияние изменения температуры от 37 до 20° С, чувствительность к ингибиторам обмена и т. д.

4. Высказываются гипотезы о возможных механизмах пульсации.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Збарский И. Б., Перевощикова К. А.*, Биохимия, 1951, 16, 112.
2. *Збарский И. Б., Перевощикова К. А.* Биохимия, 1951, 16, 547.
3. *Збарский И. Б., Георгиев Г. П.* Цитология, 1962, 4, 605.
4. *Литинская Л. Л., Алексеева В. М., Орловский Г. Н.* Биофизика, 1965, 3, 463.
5. *Митюшин В. М.* Биофизика, 1962, 7, 368.
6. *Митюшин В. М.* Онкология, 1964, 8, 47.

7. *Митюшин В. М.* Автореф. канд. дисс. М., 1965.
8. *Митюшин В. М., Литинская Л. Л., Каминир Л. Б.* Биофизика, 1967, 12, 89.
9. *Урбах В. Ю.* Математическая статистика для биологов и медиков. Изд-во АН СССР, 1963.
10. *Bünning E.* Planta, 1957, 48, 459.
11. *Huxley H. E.* Nature, 1964, 202, 1067.
12. *Klug H.* Naturwissenschaften, 1958, 45, 141.
13. *Leninger A. L.* Physiol. Revs., 1962, 42, 5, 463.
14. *Niebroj T.* Naturwissenschaften, 1958, 45, 67.
15. *Ohnishi T., Kawamura H., Tanaka I.* J. Biochem. (Tokyo), 1964, 56, 6.
16. *Pomerat C. M.* J. Nerveus anq Mental Disease., 1951, 114, 430.
17. *Pomerat C. M.* Federat. Proc., 1958, 17, 4.
18. *Pomerat C. M.* Science, 1959, 130, 1759.

КОЛЕБАТЕЛЬНЫЕ БИОФИЗИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В КРОВИ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПОСЛЕ ВОЗМУЩАЮЩИХ ВОЗДЕЙСТВИЙ

В. К. ТКАЧ

Институт физиологии им. А. А. Богомольца АН УССР, Киев

Различные свойства крови и ее компонентов на протяжении всей жизни животного организма испытывают непрерывные колебания, обычно протекающие в относительно узких границах, которые зависят от состояния животного и его реакции на внешние воздействия. Поэтому кровь можно рассматривать как своеобразную колебательную систему, в которой вероятны различные типы колебаний физико-химических и морфологических параметров, отражающие многие изменения функциональной деятельности организма.

Большой интерес, с одной стороны, представляют вынужденные колебания ряда свойств крови, возникающие после различных воздействий на организм и существующие на протяжении некоторого конечного времени. С другой стороны, большим своеобразием обладают флуктуационные, хаотические колебания различных параметров крови и ее компонентов, являющиеся объективным показателем развития в организме процессов дезорганизации его структур, функциональных систем и регуляторных механизмов, т. е. иначе энтропийных процессов.

Для количественного анализа особенностей этих двух типов колебаний методически удобнее рассматривать кровь как колебательную систему, находящуюся под влиянием возмущений (воздействий) различной интенсивности, формы и длительности.

В одних случаях возмущения могут быть внешними для организма и протекать на протяжении коротких промежутков времени. В других случаях возмущения могут носить монотонный характер и воздействовать на организм на протяжении всей его жизни.

Типичным примером монотонного и длительного возмущения может служить процесс старения организма, вызывающий в его системах развитие процессов дезорганизации, проявляющихся в возрастающих по интенсивности флуктуационных колебаниях его параметров и параметров крови, в частности.

Статистический характер этих колебаний позволяет отнести их к категории «шумов», представляющих собой различные по своим проявлениям и происхождению помехи, препятствующие организму в осуществлении его нормальной функциональной деятельности.

Количественная оценка величины этих помех, или иначе границ флуктуационных колебаний тех или иных свойств крови, может быть осуществлена с помощью некоторых представлений теории вероятности. В этом случае, зная погрешность измерительных методов, используемых для измерения данного параметра, можно всегда выбрать условный предел, ограничивающий некоторый минимальный уровень флуктуационных колебаний, а затем вычислить вероятность того, что мгновенные хаотические колебания тех или иных свойств крови при данном состоянии организма превзойдут по абсолютной величине установленный нами уровень колебаний.

В качестве одного из примеров такого анализа рассмотрим процесс нарастания флуктуационных колебаний некоторых параметров крови в различных возрастных группах людей.

Для определения роста этих колебаний в группе, состоявшей из 75 практически здоровых людей в возрасте от 18 до 20 лет, были определены средние квадратичные отклонения различных параметров крови и ее сыворотки от их средних значений. Затем для этих же параметров была вычислена вероятность того, что их случайные мгновенные отклонения превзойдут уровень средних квадратичных отклонений. Эта вероятность была исходной, и по отношению к данному возрастному уровню флуктуационных колебаний были затем вычислены значения вероятности отклонений тех же параметров, но уже в более старших возрастных группах.

Для этого были взяты еще четыре возрастные группы практически здоровых людей. Одна группа состояла из 56 человек, в возрасте от 20—29 лет, вторая — из 37 человек возрастом 30—39 лет, третья — из 48 человек возрастом 40—49 и четвертая группа — из 23 человек возрастом 50—60 лет.

Вычисления показали, что вероятность отклонения таких параметров, как термическая устойчивость сыворотки, содержание в ней общего белка, некоторые электрические показатели и другие свойства, растет с возрастом, и для самой старшей возрастной группы она лежит в пределах от 62 до 75% в зависимости от вида параметра.

Эти значения вероятности позволяют предположить, что рост флуктуационных колебаний по отношению к избранному уровню будет продолжаться и в группах людей старше 60 лет.

Не обладая пока возможностью подтвердить этот рост экспериментально для людей старше 60 лет, мы экстраполировали полученные значения вероятности на последующие возрастные периоды. При этом оказалось, что экстраполяция дает положение максимума вероятности, приходящееся для различных параметров на возрастной интервал, ограниченный, с одной стороны, возрастом 140 лет, а с другой — возрастом 160 лет. Данный прием анализа роста флуктуационных колебаний можно распространить и на случаи развития в организме различных патологических состояний.

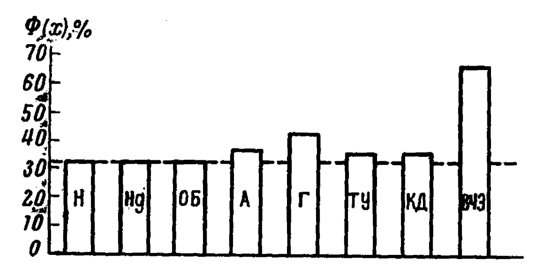


Рис. 1. Значения вероятности отклонений Ф (x) количества гемоглобина Hg, содержания общего белка ОБ, альбуминов А и глобулинов Г, термической устойчивости ТУ, высокочастотной электропроводности ВЧЭ и коэффициентов дегидратации КД сывороточных белков у людей, больных хроническим аппендицитом, Н — норма (40 человек)

Приведенные в связи с этим исследования в группах больных злокачественными новообразованиями различной локализации, гипертонической болезнью, язвенной болезнью желудка и некоторыми другими видами заболеваний показали, что происходящие изменения физиологического состояния организма всегда сопровождаются повышением интенсивности флуктуационных колебаний параметров крови и ее компонентов. Причем колебания каждого из параметров в зависимости от вида патологии и ее тяжести обладают довольно хорошо выраженными индивидуальными особенностями.

Интересно также отметить, что пределы этих колебаний, выраженные в значениях вероятности отклонений, можно значительно расширить, подвергая организм различным внешним воздействиям, например, осуществляя операционную травму, кровопускание, при различных облучениях в определенных дозах и т. п.

В процессе выздоровления организма границы флуктуационных колебаний параметров крови сужаются и могут достигать значений, наблюдающихся в группах практически здоровых людей.

Значения вероятности отклонений некоторых исследовавшихся параметров крови и ее сыворотки при трех различных видах патологических состояний приведены на рис. 1, 2 и 3. Они позволяют

убедиться в том, что величина вероятности отклонений этих параметров за пределы нормы зависит известным образом от тяжести патологического состояния организма. Кроме того, из этих же ри-

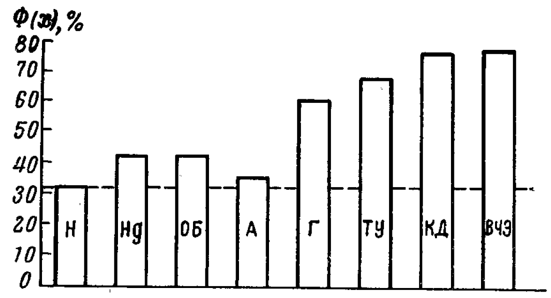


Рис. 2. Значения вероятности отклонений количества гемоглобина, содержания общего белка, альбуминов и глобулинов, термической устойчивости, высокочастотной электропроводности и коэффициентов дегидратации сывороточных белков у больных язвенной болезнью желудка (24 человека). Обозначения см. в пояснениях к рис. 1

сунков видно, что одни и те же параметры обладают различной статистической вариабельностью при разных заболеваниях.

Важно также отметить, что при сопоставлении вероятности отклонений различных параметров наибольшей статистической вариабельностью обладают те биофизические параметры, которые отражают происходящие в сывороточных белках молекулярные изменения, в то время как вариабельность морфологических параметров крови имеет меньшее значение.

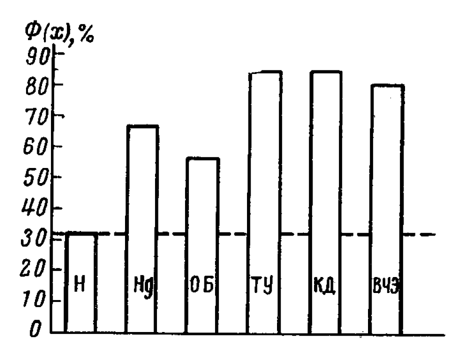


Рис. 3. Значения вероятности отклонений количества гемоглобина, содержания общего белка, термической устойчивости, высокочастотной электропроводности и коэффициентов дегидратации сывороточных белков у больных злокачественными новообразованиями желудка (24 человека). Обозначения см. в пояснениях к рис. 1

Наряду со статистическими колебаниями, которые, варьируя по своей величине, существуют на протяжении всей жизни организма, в крови могут возникать и относительно кратковременные вынужденные колебания параметров под влиянием различных внешних воздействий. В качестве таких воздействий использовались различные дозы и спектральные участки ультрафиолетово-

го излучения, тепловые излучения интенсивностью 0,5 и 1,0 *м* · · *кал/см*^{2} · *мин*, кровопускания, операции различной травматичности и ряд других факторов.

Получались колебательные характеристики дискретным измерением различных параметров крови, некоторых компонентов её растворов после взятия крови из организма в различные моменты времени после возмущающего воздействия. Изучались колебания следующих параметров: термическая устойчивость сыворотки крови (путем определения времени ее тепловой коагуляции), коэффициенты дегидратации сыворотки, скорость растекания мономолекулярных слоев сывороточных белков, скорость режима регулярного охлаждения растворов сыворотки крови в высокочастотном электрическом поле. Последний параметр, выраженный в изменениях электропроводности растворов крови, позволял оценивать относительные значения теплоемкости данной среды и одновременно происходящие в ней изменения ионной концентрации.

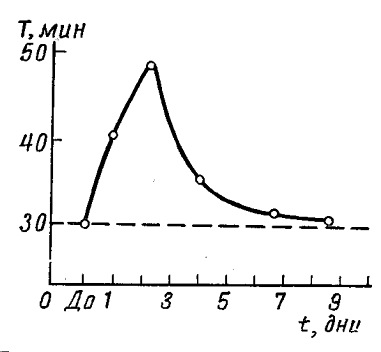


Рис. 4. Изменение времени тепловой коагуляции сыворотки крови больного после операции по поводу аппендицита, прошедшей без осложнений

Кроме измерения этих параметров определялись значения удельного веса крови и сыворотки, числа эритроцитов и лейкоцитов, содержания гемоглобина, общего белка сыворотки и белковых фракций. Все эти параметры в зависимости от интенсивности внешнего воздействия, его вида, скорости нарастания во времени, состояния организма и некоторых других условий изменяются после возмущающего воздействия по весьма различным кинетическим законам. Но все же с достаточно хорошим приближением из всех видов наблюдавшихся колебательных изменений параметров можно выделить три основных типа колебаний. Так, после операций небольшой травматичности на людях (аппендицит), после кровопусканий у животных, не превышающих 3—4% выпущенной крови по отношению к весу животных, после воздействий тепловых излучений интенсивностью не более 0,5 *мкал/см*^{2}*мин* обычно наблюдаются процессы апериодического типа, протекающие иногда с небольшим перерегулированием.

В качестве типичного примера процессов подобного рода можно привести график изменения времени тепловой коагуляции сыворотки крови больного после операции по поводу аппендицита, прошедшей без осложнений (рис. 4). Различные осложнения обычно влекут за собой переход апериодического изменения параметра к колебательному режиму (рис. 5).

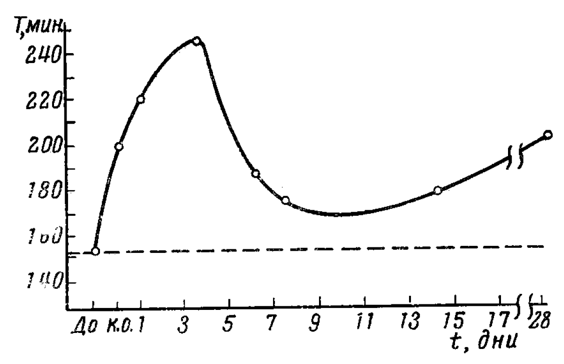


Рис. 5. Изменение времени тепловой коагуляции T сыворотки крови больного после операции по поводу аппендицита, сопровождающейся послеоперационным осложнением

Возрастание энергии излучения, воздействующей на организм, увеличение количества взятой крови или рост травматичности операции влечет за собой появление затухающих колебаний исследуемых параметров. Так, например, на рис. 6 приведен график изменения температурного коэффициента высокочастотной электропроводности раствора сыворотки крови собаки, подвергавшейся облучению потоком ультрафиолетовых лучей с $\lambda \simeq 254$ *ммк* (облучение проводилось в течение 30 мин. на расстоянии от поверхности кожи до источника излучения, равном 25 *см*). Изменение скорости охлаждения пропорционально температурному коэффициенту высокочастотной электропроводности.

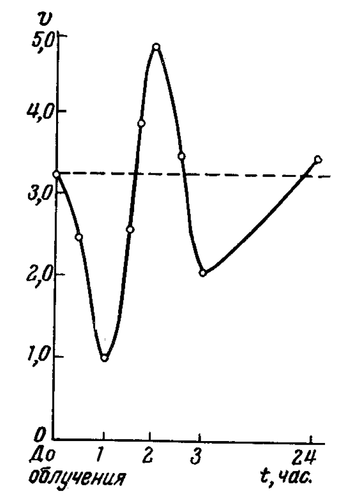


Рис. 6. Изменение скорости охлаждения v раствора сыворотки крови собак в высокочастотном электрическом поле после облучения животного ультрафиолетовыми лучами ($\lambda = 254$ *ммк*)

По оси абсцисс — время, прошедшее после облучения

Интересно отметить, что апериодический тип изменений тех или других параметров крови животных после кровопускания можно нарушить повторной кровопотерей, проводимой через некоторое время после первой, после чего могут возникнуть весьма медленно затухающие колебания параметров. Один из таких переходов от одного типа колебаний температурного коэффициента высокочастотной электропроводности раствора сыворот-

ки крови собаки приведен на рис. 7. Этот тип колебаний иногда наблюдается на протяжении последующих 5—7 дней, после чего они затухают.

Большое влияние на колебательные изменения различных параметров крови оказывает состояние организма.

Так, например, если вынужденные колебания биофизических параметров, вызванные операционной травмой у людей, протекают

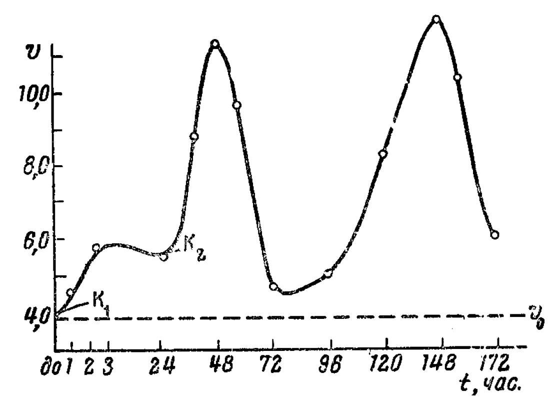


Рис. 7. Изменение скорости охлаждения v раствора сыворотки крови собаки после кровопускания, выпущено крови — 4% по отношению к весу животного

K_1 и K_2 — моменты времени первого и второго кровопусканий, v_0 — исходный уровень устойчивости

на фоне неосложненного послеоперационного периода, заканчивающегося клиническим выздоровлением больного, то в подобных случаях изменения параметров протекают по типу быстро затухающих колебаний, характеризующихся большим декрементом и продолжающихся на протяжении 7—14 дней. Интересно, что морфологические параметры и показатели белкового состава сыворотки крови изменяются при этом главным образом по апериодическому закону и затухают несколько раньше на протяжении 6—8 дней.

Если же операционная травма осуществляется на фоне тяжелого патологического состояния больного, которое влечет за собой осложненное течение послеоперационного периода, заканчивающееся смертью, то в этих случаях наблюдается появление колебаний с быстро нарастающей амплитудой.

При особенно осложненном послеоперационном периоде, сопровождающемся быстрым упадком защитных сил организма и последующей смертью, происходит столь же быстро нарастание отклонений тепловых, электрических и некоторых других парамет-

ров, протекающих во времени по линейному, квадратичному или экспоненциальному законам (рис. 8).

В заключение можно отметить два обстоятельства, связанные с изучением флуктуационных и вынужденных колебаний различных параметров крови и ее компонентов.

Одно из них заключается в том, что количественный анализ динамических характеристик этих колебаний позволяет составить представление о точности и особенностях регулирования тех или иных свойств крови при различных состояниях организма.

Второе обстоятельство связано с тем, что вероятностный анализ особенностей флуктуационных колебаний различных параметров крови создает условия для изучения термодинамических спонтанных и вынужденных реакций в организме.

Необходимость изучения этих реакций связана с тем, что, несмотря на огромное совершенство и гармонию процессов жизнедеятельности, они не являются абсолютно упорядоченными и согласованными. Поэтому полностью подавить развитие в организме энтропийных процессов деструкции и нарушения регулирования, а также рост хаотических молекулярных движений они не могут.

Типичным примером существования и развития таких процессов является старение организма.

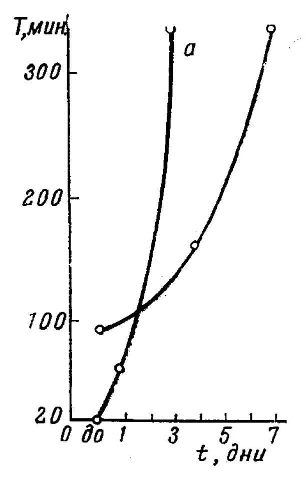


Рис. 8. Изменение термической устойчивости сыворотки крови T больного с тяжело протекавшим послеоперационным периодом

Кривая *a* соответствует более ранней смерти в послеоперационный период

ОБСУЖДЕНИЕ

С. Э. Шноль. Изменения, в том числе сложнопериодические изменения разных компонентов крови, давно стали предметом исследований отечественных авторов и особенно Фольборта и его сотрудников [1, 3]. В нашей работе с Гришиной [5] на протяжении многих лет в большом числе опытов удавалось наблюдать медленные колебания радиоактивности крови после введения в кровоток различных меченных радиоактивными изотопами веществ.

На рисунке, взятом из работы [5], приведена динамика изменения радиоактивности крови после введения в ушную вену кролика P^{32} в малых, как принято думать, индикаторных количествах. На рисунке видны резкие колебания содержания P^{32} в кровотоке, которые, как нам кажется, обусловлены периодической сорбцией фосфата (и других веществ) на стенках капилляров. При введении мединала амплитуда этих колебаний резко возрастает. На рисунке представлены опыты, выполненные с разными животными. Удивительно и трудно объяснимо то, что после воздействия (мединала) сложнейшая регуляторная система, ответственная за уровень веществ в кровотоке, выдает хотя и очень сложный, но практически *одинаковый* даже у разных животных ответ.

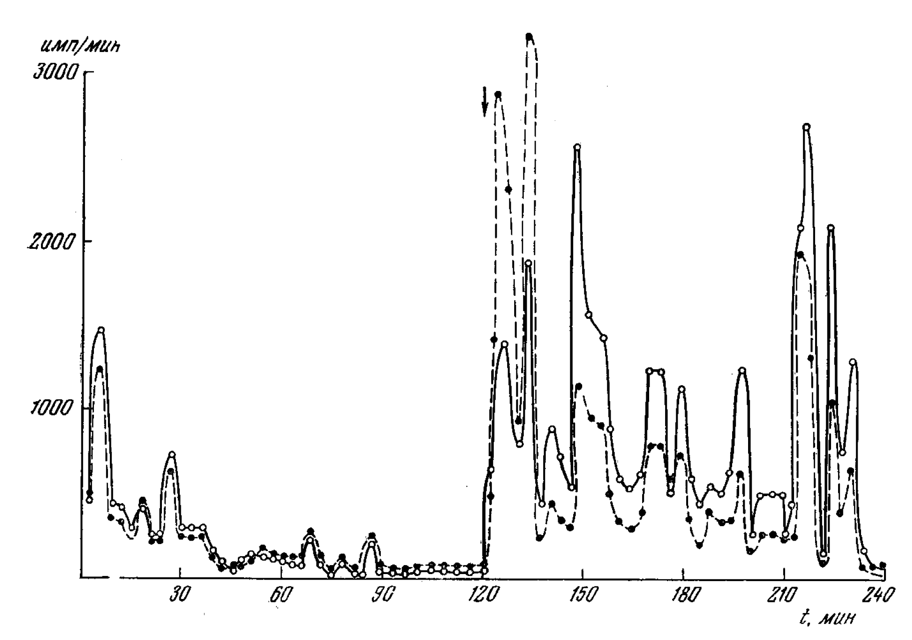


Рис. 1. Изменение динамики радиоактивности крови под влиянием медианала

Опыт на двух кроликах 30.IV.1958 г. Сначала было внутривенно введено по 50 *мккюри* P^{32}-фосфата. Через 120 мин. (↓) введено еще по 50 *мккюри* фосфата и по 300 *мг* медианала. По оси ординат — радиоактивность 50 *мг* крови

В связи с работой В. К. Ткача мне кажется уместным обратить внимание на *практическую важность «колебательного образа мышления» именно в медицине.* Как правило, врачебные назначения, в том числе назначения лекарств,—это воздействие «линейно, или монотонно мыслящего» врача на сложную *колебательную систему* — организм больного. Причем обычно неизвестно, в какую фазу колебаний воздействие попадает, а часто это имеет решающее значение. Неожиданные, часто неконтролируемые следствия таких воздействий могут быть весьма нежелательными. Интересные вопросы такого рода затронуты в работах [2, 4].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алексеенцева Э. С., Гофман Л. Н., Дорохова О. Н., Кнышенко П. Г., Самотай-Коваленко М. П.* Сб. «Доклады VII Всесоюзного съезда физиологов, биохимиков, фармакологов». Медгиз, 1947, стр. 557.
2. *Гольдэкр Дж.* Сб. «Кибернетика и живой организм». Киев, Изд-во «Наукова думка», 1964, стр. 42.
3. *Фольборт Г. В.* Врачебное дело, 1940, № 1, 5.
4. *Халберг Ф.* Сб. «Биологические часы». Изд-во «Мир», 1964, стр. 475.
5. *Шноль С. Э., Гришина В. И.* Биофизика, 1964, 9, 376.

О ПЕРЕХОДНЫХ ПРОЦЕССАХ СКОРОСТИ БИОСИНТЕЗА В ОДНОКЛЕТОЧНЫХ ВОДОРОСЛЯХ

Я. В. ВОЙТОВИЧ

Институт физики Сибирского отделения АН СССР, Красноярск

В жизнедеятельности растений часто проявляется ритмичность физиологической активности от высокочастотных ритмов субмикроскопической подвижности и электрических потенциалов до суточных и сезонных периодов [2, 3—5, 9]. Появление этих ритмов является результатом работы регуляторных механизмов, действующих на различных уровнях организации. Многие физиологические ритмы могут сохраняться в течение длительного времени даже в постоянных условиях среды, что, видимо, связано с устойчивыми автоколебательными режимами соответствующих биохимических систем. Известно также существование затухающих колебательных процессов, связанных с индукционными изменениями в функционировании отдельных систем, например индукционные явления в фотосинтезе.

Цель нашей работы — изучение переходных процессов скорости биосинтеза одноклеточных водорослей при резком ступенчатом изменении одного из основных параметров среды, существенных для биосинтеза: освещенности, температуры, концентрации CO_2, на фоне стационарного культивирования.

МЕТОДИКА

Как объект исследования использовалась асинхронная культура одноклеточной водоросли Chlorella vulgaris. Культивирование осуществлялось в непрерывном плотностном режиме. Установка описана в работе [1]. Там же описан и способ поддержания оптической плотности проточной культуры на заданном уровне с точностью до (0,5—1%). Скорость нарастания оптической плотности суспензии определялась измерением угла наклона кривой роста. Запаздывание измерения составляло 7—8 сек.

Методика изучения переходных процессов была следующей. Культура выращивалась при некоторой совокупности параметров, поддерживаемых в заданных пределах в течение 6—9 часов. При этом скорость роста устанавливалась на соответствующем условиям стационарном уровне. Затем производился быстрый (насколько позволяла техника эксперимента) перевод нужного параметра на новый уровень. В каждом случае определялись время и форма переходного процесса.

Переходные процессы при изменении концентрации углекислоты были получены в замкнутой (по газу) системе. Объем газовой фазы равнялся 210 *л*. Все опыты проводились при высокой концентрации сухой биомассы порядка 6—8 *г/л*. Для характеристики стационарного фонового роста культуры было проведено несколько опытов более длительного (3—5 суток) культивирования при стабильных условиях среды.

В качестве параметра, характеризующего скорость биосинтеза, бралась скорость увеличения оптической плотности суспензии водорослей, так как известно, что при постоянной концентрации пигментов оптическая плотность пропорциональна концентрации биомассы.

Результаты

1. При постоянных условиях скорость биосинтеза хлореллы испытывает самопроизвольные ритмичные или беспорядочные хаотичные отклонения от некоторого стационарного уровня. Эндогенная ритмичность наблюдалась не во всех случаях. Так, в одном из опытов длительностью 96 часов при освещенности 55 *клк* и $t = 37 \pm 0{,}5°$ скорость биосинтеза изменялась с периодом 12—14 часов. В двух опытах при тех же условиях устанавливалась четкая периодичность с периодом (T), равным 2—3 часам. Однако чаще эндогенная периодичность не наблюдалась. Хаотичные отклонения скорости роста от среднего уровня создают «шум», характеризуемый коэффициентом вариации не больше 15% от среднего. Периодические отклонения по амплитуде также не превышали этого значения. Видимо, для возникновения эндогенной ритмики суммарной скорости биосинтеза необходимо сочетание каких-то условий, синхронизирующее ростовые процессы.

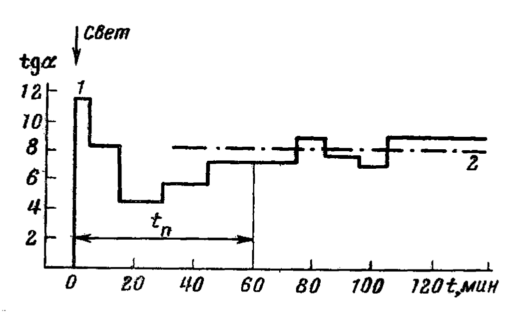


Рис. 1. Переходный процесс изменения скорости биосинтеза при увеличении освещенности

α — угол наклона кривой скорости роста оптической плотности к оси времени (T = 38°; плотность культуры 12,7 *г* сухого вещества на 1 *л*; интенсивность освещения 50 *клк*); *1* и *2* — начальная и конечная величины tg α

2. При достаточно сильном, ступенчатом изменении освещенности (продолжительность этого изменения составляла не более 1 сек.) характер переходных процессов скорости биосинтеза — колебательный (рис. 1). При этом можно было различать две стадии: быструю и медленную. Первая представляет собой очень быстрое (в пределах инерционности системы) изменение скорости роста, совпадающее по направлению с изменением освещенности. Величина скорости роста, достигаемая к концу этой стадии, значительно превосходит последующий стационарный уровень. Вторая стадия заключается в постепенном колебательном приближении к новому уровню. Подобные переходные процессы были получены при различных величинах скачков освещенности и при различных уровнях температуры и концентрации биомассы. Длительность переходных процессов составляла от 60 до 160 мин. Периоды колебаний также варьировали довольно широко — от 20 до 80 мин. Чаще встречался период ~40 мин. Колебания обычно быстро прекращались. В некоторых случаях можно было наблюдать до трех-четырех периодов колебаний.

3. Подобные переходные процессы сопровождают и резкие изменения температуры при постоянстве остальных условий роста

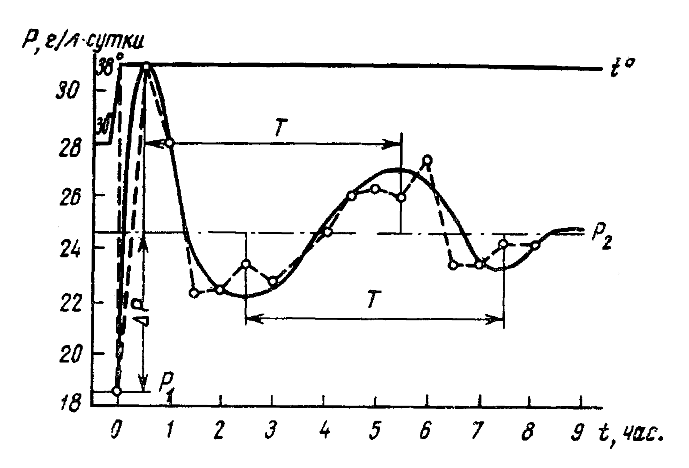


Рис. 2. Переходный процесс по скорости биосинтеза при изменении температуры от 30° до 38°

Освещенность 50 *клк*; плотность культуры 11 *г* сухого вещества на 1 *л*. Время отсчитывается с момента изменения температуры. *P* — продуктивность культуры

(рис. 2), в этом случае быстрая первоначальная реакция культуры на возмущение сменяется более медленным колебательным выходом к стационарному состоянию. Изменения температуры производились от оптимальных значений 37—38° вниз до 24°. Колебательный характер перехода проявляется при величине скачка 4—6° и при увеличении его усиливается. Скорость изменения

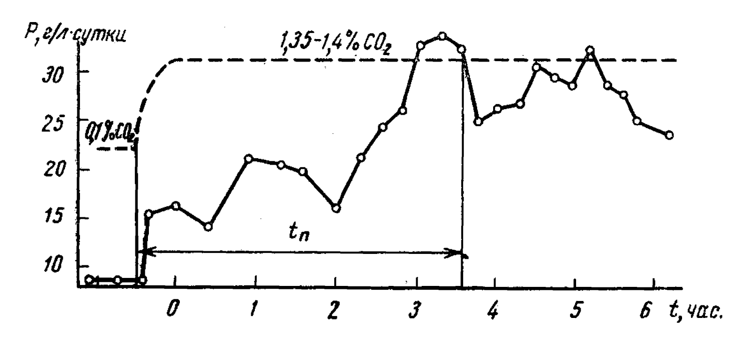


Рис. 3. Переходный процесс по скорости биосинтеза при изменении концентрации CO_2 от 0,10% до 1,35—1,40%

T = 38°, освещенность 50 *клк*, плотность культуры 8 *г* сухого вещества на 1 *л*. *P* — продуктивность культуры

температуры равнялась 1—2° в минуту. Длительность температурных переходных процессов значительно больше, чем световых, и достигает 5—9 часов при пропорциональном увеличении и периода колебаний. С изменениями концентрации углекислоты в барботирующем воздухе переходные процессы приобретают колебательный характер только при очень крайних переходах, например от «голодных» концентраций (0,1% CO_2) к оптимальным (1,4% CO_2) или ингибирующих концентраций (90% CO_2) к оптимальным (рис. 3). Длительность переходных процессов в этих случаях достигает 4—5 часов с периодом около 1—2 часов (продолжительность изменения концентрации углекислоты составляла при этом 15—20 мин.). Таким образом, чем глубже происходящая в клетках перестройка химических процессов, тем ярче выражен колебательный характер переходов между стационарными состояниями и тем большего времени она требует.

Обсуждение

Экстремальные переходные процессы при переходе с одного стационарного уровня на другой являются одним из характерных свойств открытых термодинамических систем, к которым относится и живая клетка. Для некоторых биохимических реакций окисления это свойство наблюдалось в модельных опытах [10]. Описанные переходные процессы есть внешнее выражение работы регуляторных механизмов, обеспечивающих приспособление клеток к новым условиям среды. Следовательно, их изучение позволит сделать оценку качества работы внутриклеточных регуляторных механизмов. Знания в этой области еще не полны. Наиболее разработаны вопросы регуляции белкового и ферментативного синтезов при изменении химического состава среды. Известно несколько типов регуляции синтетических процессов — ретроингибирование, репрессия синтеза ферментов, метаболическая регуляция синтеза r-РНК и рибосомального белка [7, 8]. Эти механизмы универсальны, так как обнаружены у самых различных организмов. Они действуют параллельно и взаимосвязанно. Что касается их относительной роли, то установлено [12], что ретроингибирование обеспечивает быстрый (в пределах ошибки измерения) и чувствительный контроль скорости синтеза большинства промежуточных продуктов. Репрессия определяет более длительно действующее приспособительное изменение в синтезе главным образом белков.

Оба эти механизма действуют по принципу отрицательной обратной связи. Из теории автоматического регулирования известно, что система автоматического регулирования, обладающая отрицательной обратной связью, при определенном сочетании параметров характеризуется колебательными переходными процессами.

Можно предположить, что первая фаза наблюдаемых нами пе-

реходных процессов скорости биосинтеза — это быстрый синтез каких-то первичных низкомолекулярных продуктов; регулируется она посредством ретроингибирования. А во второй фазе регуляция осуществляется через репрессию синтеза ферментов ключевых реакций.

Затухающие колебания скорости нестационарного роста, а также автоколебания в стационарных режимах могут быть предсказаны, исходя из кинетики химических реакций. Подобная попытка относительно явления полуденной депрессии в фотосинтезе была успешно предпринята Чернавскими [11].

На характер температурных переходных процессов кроме эффектов саморегуляции, по-видимому, оказывают влияние сдвиги в скоростях различных биохимических реакций, вызванные различием температурных коэффициентов.

Обнаруженная возможность ритмичного роста одноклеточных водорослей в стационарных условиях свидетельствует о внутриклеточной локализации механизма возникновения подобных эндогенных ритмов.

Выводы

1. Показано существование периодических и непериодических изменений скорости роста культуры хлореллы при стабилизации существенных для скорости биосинтеза параметров.

2. Типичной формой реакции клеток хлореллы на резкое изменение освещенности, температуры, или концентрации углекислоты в газовой фазе является затухающее колебательное изменение скорости роста.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бакланов О. Г., Филимонов В. С., Терсков И. А., Гительзон И. И.* Сб. «Управляемое культивирование микроводорослей». Изд-во «Наука», 1964, стр. 42.
2. Сб. «Биологические часы». Изд-во «Мир», 1964.
3. *Бюннинг Э.* Ритмы физиологических процессов. ИЛ, 1961.
4. *Гунар И. И., Крастина Е. Е., Петров-Спиридонов А. Е.* Изв. ТСХА, 1957, № 4, 181.
5. *Клячко Н. Л., Кулаева О. Н.* Докл. АН СССР, **164**, 1965, 216.
6. *Ковров Б. Г., Буданов А. С.* Сб. «Управляемое культивирование микроводорослей». Изд-во «Наука», 1964, стр. 12.
7. *Моно Ж., Жакоб Ф.* Сб. «Регуляторные механизмы клеток». Изд-во «Мир», 1964, стр. 489.
8. *Нейдхардт Ф., Френкель Д.* Сб. «Регуляторные механизмы клеток». Изд-во «Мир», 1964, стр. 92.
9. *Семененко А. Д., Хвелидзе М. А.*, Докл. АН СССР, **1963**, **151**, 1215.
10. *Тарусов Б. Н.* Основы биофизики и биофизической химии, часть I. Изд-во «Высшая школа», 1960.
11. *Чернавская Н. М., Чернавский Д. С.* Успехи физ. наук, **1960**, **70**, 627.
12. *Corini L.* Bull. Soc. chim. biol., 1958, **40**, 1939.

О КОЛЕБАТЕЛЬНОМ ХАРАКТЕРЕ ПОРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ВОДЫ, ПОДВЕРГАВШЕЙСЯ НАМАГНИЧИВАНИЮ, НА ЭРИТРОЦИТЫ

И. И. БРЕХМАН, Ю. С. МАЛИНИН, К. С. ТРИНЧЕР

Институт биологически активных веществ Дальневосточного филиала АН СССР, Владивосток

Институт биологической физики АН СССР, Москва

В теплотехнике уже в течение десятков лет применяется метод магнитной обработки воды, используемой в котлах. Если непосредственно перед употреблением в котлах воду пропускают через сильное постоянное магнитное поле, то в процессе выпаривания вместо кристаллической, твердой накипи, характерной для необработанной в магнитном поле воды, образуется аморфный, легко снимаемый слой. Теория этого явления — осаждения растворенных в подвергнутой действию магнитного поля воде солей в виде гелеобразного слоя, когда вода выпаривается,— до сих пор не разработана [5, 6, 8, 11, 13].

Физико-химическими исследованиями установлено, что поверхностное натяжение, плотность, pH и электропроводность дистиллированной воды меняются в результате магнитной обработки [1, 3, 7]. Эти изменения незначительны и лежат в пределах от 0,1 до 2—3%. По-видимому, и другие параметры воды изменены, но, возможно, в еще меньшей степени. Тем не менее все эти явления свидетельствуют о том, что структура воды под влиянием магнитного поля изменяется. Представляло интерес исследовать влияние такой структурно измененной под действием магнитной обработки воды на эритроциты.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ И ОБСУЖДЕНИЕ

Физиологический раствор пропускали через стеклянную трубочку, небольшая часть которой находилась в поле постоянного магнита напряженностью ~ 4000 *э*. Вытекающий каплями из нижнего конца трубочки раствор собирали в сосуд и снова пропускали через стеклянную трубочку. Эту процедуру повторяли 20 раз. В обработанный таким образом физиологический раствор прибавляли в отношении 1 : 100 свежую кровь крысы. Полученную суспензию эритроцитов инкубировали при комнатной температуре в течение 15—18 часов. Контролем служила такая же суспензия эритроцитов из той же крови, приготовленная на том же, но не обработанном в магнитном поле физиологическом растворе. Через 15—18 часов в жидкости над осевшими на дно пробирки эритроцитами не было обнаружено следов гемолиза. В растворы прибавили щелочной буфер и исследовали процесс гемолиза, позволяющий по сдвигу кинетических кривых количественно оценивать степень поражения мембраны эритроцитов [4, 9]. Для каждого опыта брали кровь одного животного.

На рис. *1*, *а* показаны 2 контрольные (*К*) и 2 кривые опыта (*М*), отражающие кинетику разрушения эритроцитов в щелочном

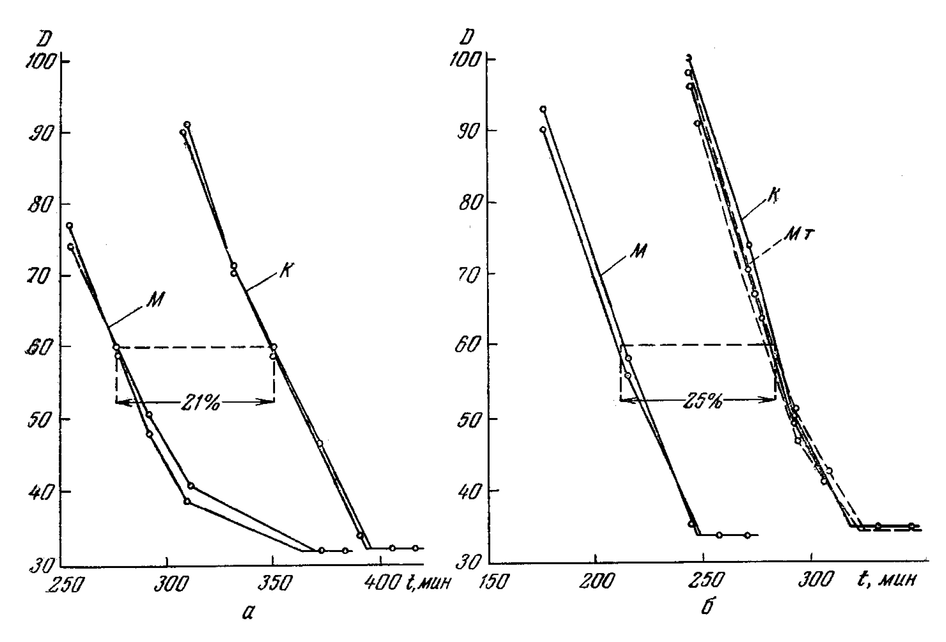


Рис. 1. Объяснение в тексте. Кинетика разрушения эритроцитов в щелочном растворе

D — оптическая плотность

растворе. Как видно, кривые опыта сдвинуты влево на 21% по отношению к контролю. Это значит, что обработанный в магнитном поле физиологический раствор, в котором эритроциты были инкубированы, оказывает повреждающее действие на клетки. Пораженные эритроциты значительно быстрее гемолизируют в щелочной среде, чем эритроциты из той же крови, но инкубированные в физиологическом растворе, не подвергавшемся влиянию магнитного поля. На рис. 1, *б* показаны 2 кривые опыта, в котором обработанный физиологический раствор был прокипячен и затем охлажден (*Мт*). В то время, как некипяченый обработанный магнитным полем физиологический раствор повреждает эритроциты в значительной степени (~25%), кипяченый раствор полностью потерял повреждающее действие и не отличается от контрольного физиологического раствора.

На рис. 2 показан эффект насыщения при действии магнитного поля на физиологический раствор по показателю поражения эритроцитов. В трех разных опытах с эритроцитом из крови разных крыс 20-кратное пропускание через магнитное поле приводило к максимальному поражающему действию физиологического раствора на эритроциты.

Часть опытов была проведена с дистиллированной водой, обработанной в магнитном поле, которую затем использовали для приготовления физиологического раствора. Какого-либо разли-

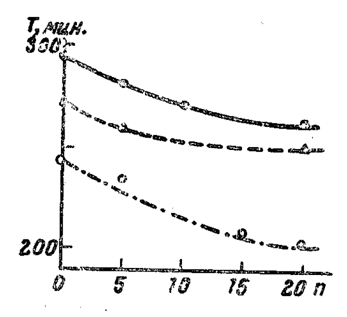


Рис. 2. Эффект насыщения при действии магнитного поля на физиологический раствор

T — время наступления гемолиза; n — число пропусканий физиологического раствора через магнитное поле

чия в эффекте обработки дистиллированной воды или физиологического раствора не наблюдали.

Опыты были начаты во Владивостоке в мае 1965 г. и продолжены в Москве с июня до сентября 1965 г. На рис. 3 показаны результаты всех опытов, проведенных в Москве. Как видно, степень по-

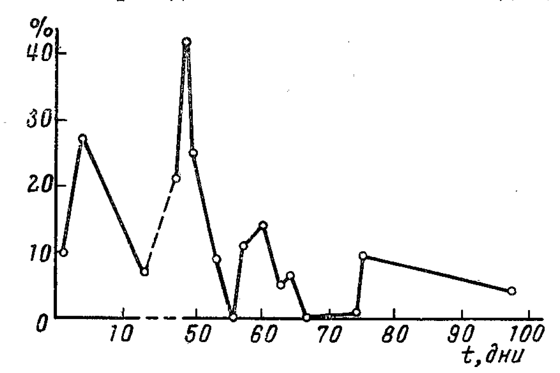


Рис. 3. Кинетика разрушения эритроцитов в намагниченном физиологическом растворе

По оси ординат — степень поражения эритроцитов в процентах к контролю

ражения эритроцитов под воздействием намагниченного физиологического раствора подвержена нерегулярным колебаниям. В начале лета эффект поражения был больше и в одном опыте превысил 40%. Затем следовало снижение эффекта, в трех опытах не наблюдалось эффекта, и с начала сентября 1965 г. эффект поражения был в пределах 3—5%, после чего мы прекратили исследования.

Обнаруженное нами явление — нерегулярность поражающего действия воды, подвергавшейся действию магнитного поля на

эритроциты,—пока что не поддается объяснению. Однако термодинамический подход при изучении структуры воды позволяет, на наш взгляд, высказать некоторую гипотезу, объясняющую обнаруженный эффект. Вода представляет собой совокупность двух непрерывно переходящих друг в друга микрофаз. Одна микрофаза — это структурированная или кристаллическая вода, вторая — жидкая, неструктурированная вода. Внутренняя энергия воды при комнатной температуре равна

$$U = S_{\text{станд}}\, T = 16{,}7 \cdot 300 \simeq 5\ \textit{ккал} \cdot \textit{моль}^{-1},$$

где $S_{\text{станд}}$ — стандартная энтропия воды равна 16,7 *кал* · *град*$^{-1}$ · *моль*$^{-1}$ и T — абсолютная температура [2].

Согласно Полингу [12] энергия водородных связей равна ~ 4,5 *ккал* · *моль*$^{-1}$.

Отсюда

$$U > E_{\text{н...о}}$$

и теоретически вся вода должна была бы находиться в одном только жидком состоянии, не содержащем микрофазы из кристаллической воды. В действительности, однако, жидкая вода содержит микрофазы кристаллической воды, стабилизированной водородными связями. Это противоречие устраняется тем, что энергия водородных связей является локально фиксированной в кристаллических структурах воды, в то время, как тепловая энергия обладает флуктуативностью. Тепловая энергия распределена неравномерно на молекулах жидких микрофаз.

Флуктуация тепловой энергии в воде приводит к тому, что внутри воды имеют место непрерывные фазовые переходы между кристаллическими и жидкими микрофазами, не требующие энергообмена с внешней средой. Другими словами, в воде происходят микрофазовые превращения: кристалл $\rightleftarrows$ жидкость без участия внешнего термостата в качестве источника или приемника тепла [10].

В среднем, микрофазовые переходы воды должны, конечно, происходить с равной вероятностью в том и другом направлениях.

Для объяснения обнаруженного эффекта нерегулярности структурного изменения воды под действием постоянного магнитного поля можно высказать две гипотезы, обе оперирующие с микрофазовыми переходами воды.

Первая гипотеза. Поскольку микрофазовые переходы в воде вообще не требуют затраты энергии, то какое-либо ничтожно малое физическое воздействие извне, природа которого не выяснена, может привести к преимущественному образованию одной из микрофаз или к необычному сочетанию обеих микрофаз. Обнаруженная нерегулярность эффекта магнитной обработки воды, возможно, связана с тем, что под действием нерегулярно возникающего внеш-

него фактора образуется необычная структура воды, которая стабилизируется при одновременном воздействии постоянного магнитного поля.

Вторая гипотеза. Поскольку микрофазовые переходы в воде не требуют энергии, возможны и такие состояния воды, когда имеется преимущественное образование одной фазы или необычное сочетание обеих микрофаз. Возможно, что обнаруженная нами нерегулярность эффекта магнитной обработки воды состоит в стабилизации микросостояний под воздействием постоянного магнитного поля, причем может наблюдаться и любое отклонение от наиболее вероятного сочетания из кристаллических и жидких микрофаз.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Киргинцев А. Н., Соколов В. М., Бурлаков Н. И.* Изв. СО АН СССР, сер. хим., 1963, № 3, вып. 1, 25.
2. *Киреев В. В.* Курс физической химии. Госхимиздат, 1960.
3. *Классен В. И., Цербакова С. В.* Горный журнал, 1965, 5, 58.
4. *Кузин А. М., Тринчер К. С.* Биофизика, 1960, 5, 533.
5. *Лопожышкина Н. П.* Теплоэнергетика, 1959, № 11, 45.
6. Сб. «Магнитная обработка воды». Гос. научно-техн. ком. Сов. мин. КазССР, Алма-Ата, 1961.
7. *Пиненко В. И., Паров С. М.* Теплоэнергетика, 1962, № 9, 73.
8. *Рогаль-Левицкий Г. А.* Водоснабжение и сантехника, 1961, № 4, 7.
9. *Тринчер К. С.* Биофизика, 1959, 4, 79.
10. *Тринчер К. С.* Успехи современной биологии, 1966, 61, 338.
11. *Friedel E. A.* Chem. Ztg., 1950, 84, 531.
12. *Pauling L.* The nature of the chemical Bond and the structure of molecules and crystals. 3d ed., 1960.
13. *Vermeiren Th.* Бельгийский патент 460560.4894997 (1945).

ОБСУЖДЕНИЕ

С. Э. Шноль. Не обсуждая по существу феномена изменения свойств воды под влиянием магнитного поля и полагая, что обсуждение неэнергетической природы взаимопереходов микрофаз воды должно быть проведено в другом месте (см. труды симпозиума «Вода в биологических системах», Тбилиси, 1966), обратим внимание лишь на зависимость результатов от времени года. Авторы не упоминают интенсивно развивающиеся в последние годы исследования Дж. Пиккарди и его последователей, наблюдающих существенную зависимость относительно простых реакций, идущих в воде, от времени года, суток, солнечной активности, положения солнечной системы в Галактике и т. п. Примечательно, что профессор Пиккарди, как и авторы обсуждаемой работы, полагают ответственными за наблюдаемые эффекты изменения структуры воды. Более подробно с работами этого направления можно познакомиться по приведенной литературе [1—3].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Piccardi G.* The chemical basis of medical climatology. N. Y., 1962.
2. *Piccardi G.* Wiener med. Wochenschr., 1956, 107, 975.
3. «Symposium International sur les relations entre phénoménes solaires et terrestres en chimie-physique et en biologie», Bruxelles, 1960.

О ВЛИЯНИИ ВНЕШНИХ УСЛОВИЙ НА ПАРАМЕТРЫ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЧАСЫ У РАСТЕНИЙ

Е. Е. КРАСТИНА

Московская сельскохозяйственная академия им. К. А. Тимирязева, Москва

Периодические процессы широко распространены на всех уровнях организации живой материи и характеризуются различной длиной периода: от нескольких секунд до нескольких лет. Особый интерес представляют эндогенные суточные ритмы в изменениях физиологических функций живых структур и в реакциях организмов на внешние воздействия. Изучение таких ритмов позволило установить наличие у живых организмов способности к измерению времени — биологических часов. Последние не только контролируют эндогенные суточные ритмы, но, по-видимому, играют определенную роль в целом ряде других явлений: в фотопериодизме, термопериодизме, ориентации животных по небесным телам при их миграциях, в явлении временнóй памяти животных. Отсюда понятен интерес биологов всех специальностей к проблеме биологических часов.

В настоящее время общепризнанно, что в основе биологических часов лежит колебательная система, колебания которой являются самоподдерживающимися или вынужденными. Биологические часы являются тем внутренним фактором, который определяет возможность сохранения эндогенных суточных ритмов при постоянных условиях среды, а также возможность их индукции у непериодически функционирующих организмов под влиянием одиночных световых или температурных раздражений [12—15, 24, 25]. Периодические процессы эндогенного осциллятора легко синхронизируются с внешними суточными циклами освещения и температуры. Фаза внешних суточных циклов определяет фазу колебаний эндогенного осциллятора, т. е. является для живых организмов указателем времени. В постоянных условиях среды у животных и особенно у растений колебания эндогенного осциллятора постепенно затухают, но они могут быть вновь восстановлены под влиянием одиночных световых, температурных и других воздействий [5, 10, 18, 26, 27]. Изучение свойств биологических часов связано в основном с исследованиями эндогенных суточных ритмов у растений и животных. Наиболее существенные результаты в этой области могут быть получены при наличии условий для строгой регулировки световых и температурных режимов выращивания растений и содержания животных. Характерное свойство эндогенных суточных ритмов — некоторое небольшое изменение длины их периода при переведении растений и животных в постоянные условия освещения и температуры. Это свойство нашло свое отражение в терминологии. Для обозначения эндогенных суточных ритмов, их параметров (периода, частоты) и биологических часов стал общепризнанным введенный Халбергом [17] термин «циркадный» (circa — около, dies — день). Присущий организму в постоянных условиях среды период циркадных ритмов называют еще свободным или спонтанным. Свободный период циркадных ритмов не является постоянной величиной даже у одного того же организма; он изменяется в зависимости от ряда факторов внешней среды. У многих растений и животных имеются хотя и незначительные, но вполне

достоверные различия в длине свободного периода при различных температурах [9, 28].

Для животных обнаружена определенная закономерность в изменениях длины свободного периода ритма моторной активности при варьировании интенсивности непрерывного освещения [11]. *При увеличении интенсивности непрерывного света циркадный период уменьшается у животных с дневной фазой активности и увеличивается у животных с ночной фазой активности (правило Ашоффа).*

Дальнейший анализ этого явления позволил установить прямую корреляцию между изменениями трех основных параметров циркадных ритмов активности животных [1]: частоты колебаний, отношения продолжительности фазы активности (α) к продолжительности фазы абсолютного или относительного покоя (p), т. е. $\frac{\alpha}{p}$, и среднего уровня, около которого происходят колебания активности. *Частота колебаний, отношение* $\frac{\alpha}{p}$ *и средний уровень активности увеличиваются при повышении интенсивности непрерывного света у дневных животных и уменьшаются у ночных животных. Эта закономерность названа «циркадным правилом».*

Пока не ясно, подчиняются ли этому правилу циркадные ритмы всех животных. В статье Хофмана [20] приведена сводка экспериментальных данных, среди которых имеются и исключающие циркадное правило, но Хофман считает, что эти исключения, возможно, обусловлены посторонними влияниями (например, колебаниями температуры).

Еще менее ясен вопрос о циркадных ритмах растений, о подчинении их правилу Ашоффа и циркадному правилу. Имеются лишь данные о ритме биолюминесценции у зеленой водоросли Gonyaulax: циркадный период этого ритма тем короче, чем выше интенсивность непрерывного освещения [19]. Ашофф [1] приводит также ориентировочные данные о ритме движения листьев Phaseolus vitellinus, согласно которым период этого ритма меньше при более высокой интенсивности непрерывного освещения (данные взяты из работы Пфеффера). Указанные данные свидетельствуют в пользу того, что циркадные ритмы у растений тоже подчиняются правилу Ашоффа, причем изменения периода при варьировании интенсивности света происходят у растений по типу, присущему дневным животным. Однако необходимо дальнейшее накопление экспериментальных данных о циркадных ритмах растений, чтобы окончательно решить этот вопрос. Совершенно открытым остается следующий вопрос — подчиняются ли циркадные ритмы растений циркадному правилу.

Экспериментальная работа с растениями затрудняется тем, что у них циркадные ритмы в постоянных условиях затухают значительно быстрее, чем у животных. Кроме того, скорость затухания ритмов сильно зависит от световых условий среды [6, 8, 10].

Одним из наиболее устойчивых циркадных ритмов растений является ритм движения листьев. Поэтому мы начали исследование циркадного правила у растений с ритма движения листьев фасоли (Phaseolus vulgaris). Мы располагаем только предварительными данными, но, учитывая отсутствие таких данных в литературе, полагаем, что результаты наших опытов представляют некоторый интерес.

Методика определения ритма движения простых листьев фасоли очень проста. Движение фиксируется по изменению угла между черешком и центральной жилкой листа. Измерение углов можно проводить с любой частотой; мы проводили его с интервалом в один час. Величина угла—максималь-

ная при крайнем дневном положении листа и минимальная при крайнем ночном положении листа. Средние величины угла приходятся на периоды, когда листья занимают переходное положение от дневного к ночному и от ночного к дневному положениям.

В ритме движения листьев фасоли можно выделить две фазы: дневную (α), когда угол превышает среднюю величину, и ночную (p), когда угол меньше средней величины. При суточных светотемновых режимах начало дневной фазы обычно совпадает с началом освещения, так как листья начинают подниматься за несколько часов до включения света. Период ритма можно определить по любым однозначным положениям листьев, но наиболее удобно его определять по интервалу времени между началом или серединой однозначных фаз в смежных циклах. Менее четкие величины периода получаются при определении времени между минимумами или максимумами, так как положение их несколько варьирует в разных циклах движения листьев.

Опыты проводились в Лаборатории искусственного климата ТСХА при строгом регулировании температурного и светового режимов. Растения выращивались при постоянной температуре воздуха и при люминесцентном освещении. Сначала были установлены различия в параметрах ритма движения листьев фасоли, выращиваемой при непрерывном освещении интенсивностью 8000 *лк* и при суточном светотемновом режиме с 10-часовым фотопериодом (режим 10:14). При непрерывном освещении циркадный ритм движения листьев наблюдался лишь в первые 1,5—2 недели опыта; затем движения листьев становились аритмичными и совсем прекращались. В опыте использовалась фасоль сорта Сакса без волокна 615 (репродукция Грибовской овощной опытной станции) и фасоль неизвестного сорта из Индии (семена получены с индийской выставки 1963 г.). Часть растений сорта Сакса без волокна декапитировали над простыми листьями. В каждом варианте было 5 параллельных растений.

При непрерывном освещении свободный период ритма движения листьев фасоли был более 24 часов, т. е. частота колебаний уменьшалась по сравнению с контролем (см. табл. 1). Это соответствует данным Лейнвебера [21]. Отношение α/p или не изменялось или увеличивалось по сравнению с контролем. Сильное увеличение этого отношения наблюдалось у целых растений фасоли Сакса без волокна 615. Листья этих растений в ночную фазу не опускались до нормального ночного положения, о чем можно судить по минимальной величине угла (табл. 1).

Амплитуда колебаний в ритме движения листьев фасоли при непрерывном освещении значительно уступала контролю. В основном снижение этой величины было обусловлено уменьшением величины максимума; но у целых растений фасоли Сакса без волокна 615 амплитуда уменьшалась также и за счет увеличения минимума. Если амплитуду колебаний принять за показатель общей актив-

Таблица 1

Параметры циркадного ритма движения листьев фасоли при суточном светотемновом режиме (СТ) и при непрерывном освещении (СС)

Режим	Период ритма, час	Продолжительность		$\frac{\alpha}{p}$	Минимум, градусы	Максимум, градусы	Амплитуда колебаний
		дневной фазы (α)	ночной фазы (p)				
Фасоль Сакса без волокна 615 (декапитированные растения)							
СТ	24,0	10,0	14,0	0,71	42	150	54±2,8
СС	28,1±0,75	13,1	15,0	0,87	49	119	35±2,9
Фасоль Сакса без волокна 615 (целые растения)							
СТ	24,0	11,7	12,3	0,95	55	169	57±3,1
СС	26,2±0,25	18,5	7,7	2,40	77	139	31±1,0
Индийская фасоль							
СТ	24,0	12,4	11,6	1,07	48	134	43±3,5
СС	27,3±0,70	14,2	13,1	1,08	48	102	27±2,8

ности движения листьев, то можно сделать вывод, что активность листьев понижается при непрерывном освещении интенсивностью 8000 *лк* по сравнению с активностью их при светотемновом суточном режиме.

Таким образом, уменьшение частоты колебаний циркадного ритма движения листьев фасоли при непрерывном освещении (по сравнению с контролем) сопровождалось уменьшением общей активности движения, но не влекло за собой уменьшения отношения α/p. Однако это еще не опровергает предположения, что растения подчиняются циркадному правилу, так как последнее свидетельствует об определенной корреляции между изменениями параметров ритмов при варьировании интенсивности непрерывного освещения, т. е. при отсутствии внешних указателей времени.

В своих опытах мы не имели возможности повысить интенсивность непрерывного освещения выше 8000 *лк*. Поэтому для изменения интенсивности освещения мы использовали не повышение, а снижение интенсивности света. Это в свою очередь ограничивало длительность пребывания растений в различных условиях освещения, так как фасоль угнеталась при слабом освещении.

Опыт проводили следующим образом. Фасоль сорта Сакса без волокна выращивалась сначала при 12-часовом суточном режиме (свет интенсивностью 7500 *лк* с 9 до 21 часа). В возрасте 10 дней растения декапитировались над простыми листьями, чтобы снять возможность затенения последних верхними ярусами листьев (освещение давалось сверху). Через двое суток после декапитации растения освещались светом интенсивностью 7500, 1250 и 0,5 *лк*. В первых двух вариантах растения освещались люминесцентными лампами, а в третьем — ставились в темную камеру с открытой передней крыш-

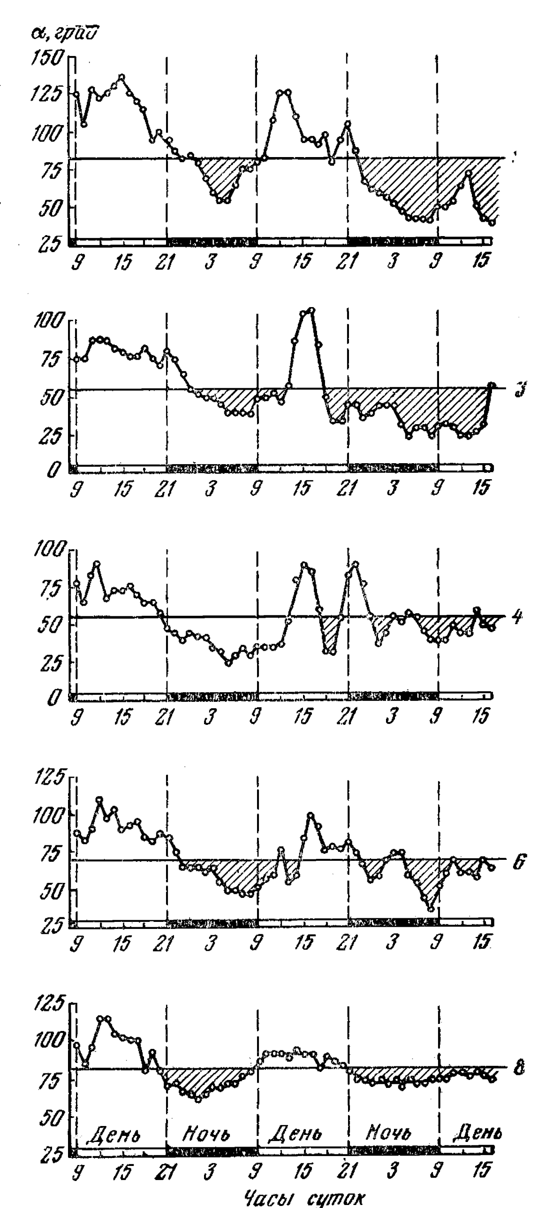


Рис. 1. Движение листьев фасоли в темноте (0,5 *лк*)

По оси ординат — угол между черешком и центральной жилкой листа; по оси абсцисс: цифры — астрономическое время, светлые и темные участки — свет и темнота в предшествующем режиме соответственно. Горизонтальная линия — средняя величина угла. *1*, *3*, *4*, *6* и *8* — параллельные растения

кой (для доступа к растениям при измерении углов). В каждом варианте было 9 параллельных растений. Определение углов между черешком и центральной жилкой листа проводили через каждый час; продолжительность опытного периода составляла 55 часов.

В темноте (0,5 *лк*) у четырех растений из девяти сразу был нарушен циркадный ритм движения листьев, отмечались лишь колебания с небольшим периодом (в среднем 6,6 ± 0,46 часа). У остальных пяти растений циркадный ритм нарушался на вторые сутки опыта (рис. 1). Полученные в этом варианте данные не позволяют сделать каких-либо выводов относительно изменений циркадной системы у фасоли в темноте. Известно, что при неблагоприятных для изучаемого процесса внешних или внутренних условиях эндогенные суточные ритмы не сохраняются [6, 8, 10].

В вариантах с непрерывным освещением разной интенсивности получены интересные результаты. Мы определяли длину периода в ритме движения листьев фасоли по трем парам точек: по началу,

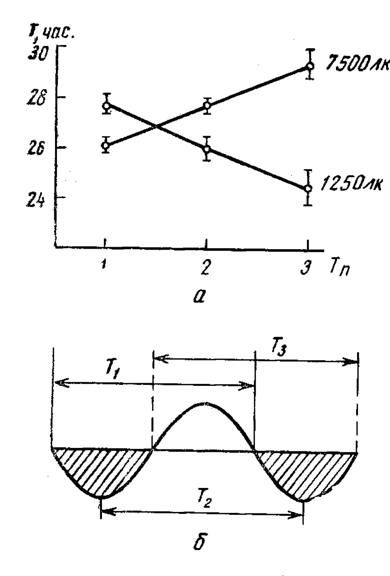


Рис. 2. Последовательное изменение длины периода в ритме движения листьев фасоли при непрерывном воздействии света интенсивностью 7500 и 1250 *лк* (*а*) и схема *б*, показывающая, по каким точкам ритма определялась длина периодов (T_1, T_2 и T_3)

середине и концу ночных фаз в первом и втором циклах (см. схему на рис. 2). В варианте с ярким освещением растений (7500 *лк*) длина периода при таком последовательном определении составляла: 26,1 ± 0,31 часа, 27,7 ± 0,29 часа и 29,4 ± 0,61 часа, т. е. постепенно увеличивалась. Последняя цифра выражает длину периода второго цикла (от начала определения). Она, по-видимому, уже близка к постоянной величине периода при данном уровне освещенности. В предыдущем опыте с длительным выращиванием декапитированных растений этого сорта при непрерывном освещении интенсивностью 8000 *лк* была получена близкая величина (28,1±0,75 часа).

Увеличение длины периода в ритме движения листьев фасоли этого варианта (7500 *лк*) происходило за счет равномерного увеличения продолжительности обеих фаз — и дневной и ночной. Отношение α/p в течение второго цикла движения было близко к единице, как и у контрольных растений, выращиваемых при суточном светотемновом режиме (табл. 1 и 2). На рис. 3 приведены ритмы движения листьев пяти растений указанного варианта. Виден постепенный сдвиг фаз по отношению к фазам бывшего светотемнового режима.

При слабом непрерывном освещении растений (1250 *лк*) длина

Таблица 2

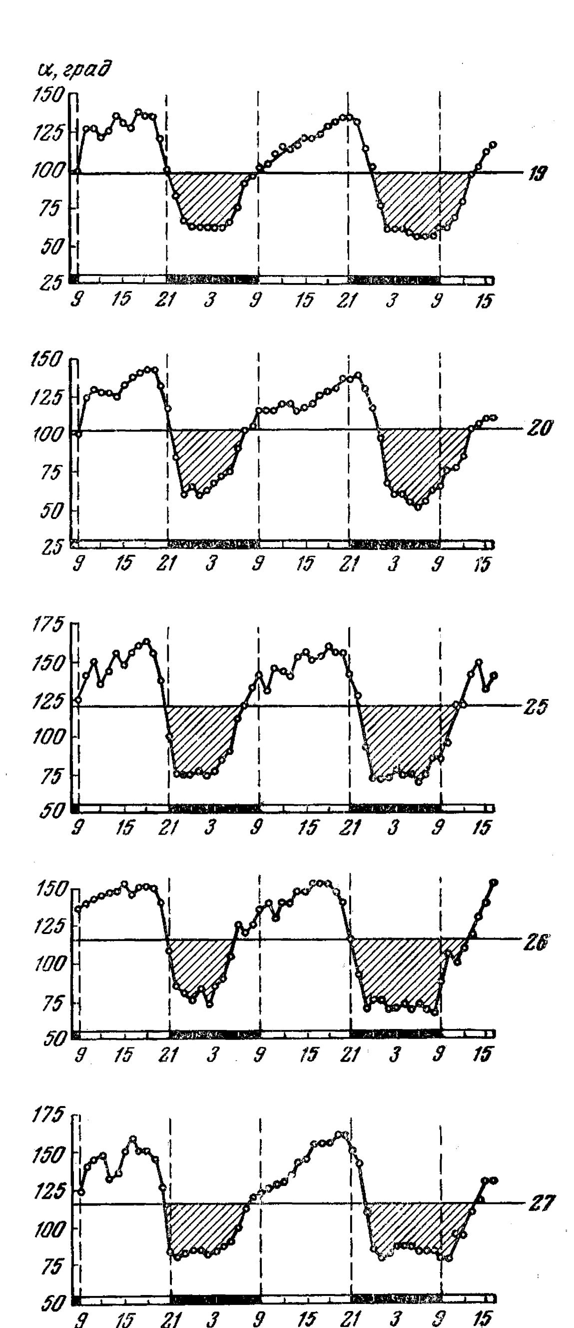
Продолжительность фаз и амплитуда колебаний в ритме движения листьев фасоли при непрерывном освещении разной интенсивности

Интенсивность, *лк*	p_1, час	α_2, час	p_2, час	$\frac{\alpha_2}{p_2}$	Амплитуда колебаний, градусы
7500	10,9±0,36	15,2±0,40	14,2±0,78	1,07	38±1,7
1250	11,2±0,56	16,5±0,37	8,0±0,65	2,06	40±2,3

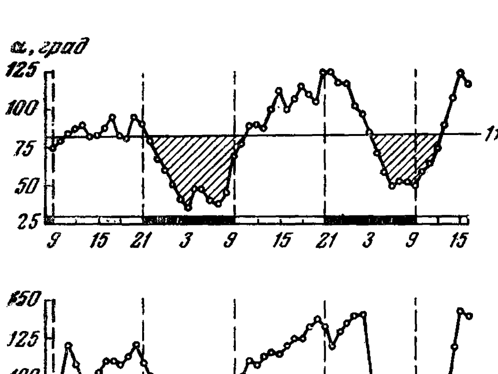
Примечание. α_2 — дневная фаза во втором цикле; p_1 и p_2 — ночная фаза в первом и втором цикле соответственно; амплитуда колебаний — для второго цикла.

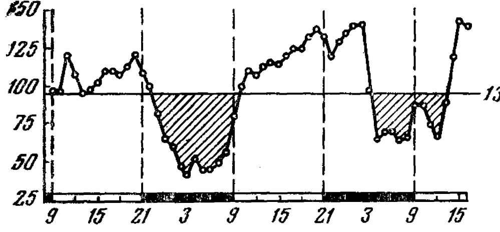
Рис. 3. Движение листьев фасоли при непрерывном воздействии света интенсивностью 7500 *лк*

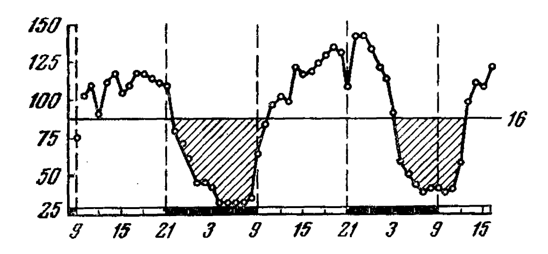
По осям абсцисс и ординат — те же величины, что и на рис. *1*, *19*, *20*, *25*, *26* и *27* — параллельные растения

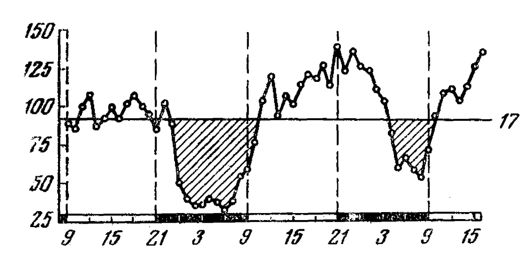


периода циркадного ритма движения изменялась в противоположном направлении. В первом после начала опыта цикле период увеличивался по сравнению с тем, который был при суточном режиме, за счет запаздывания начала ночной фазы. Но во втором цикле продолжительность дневной фазы увеличивалась, а продолжительность ночной фазы сильно сокращалась, в результате чего длина периода почти возвращалась к исходной; отношение α/ρ увеличивалось вдвое по сравнению с контролем и с вариантом яркого освещения (рис. 4, табл. 2). Последовательное определение периода по указанным выше точкам дало следующие величины: 27,7 ± 0,46 часа, 26,0 ± 0,50 часа и 24,5 ± 0,72 часа. На рис. 2 хорошо видно, что изменение периода циркадного ритма растений при разной интенсивности освещения происходит в противоположном направлении — период увеличивается при









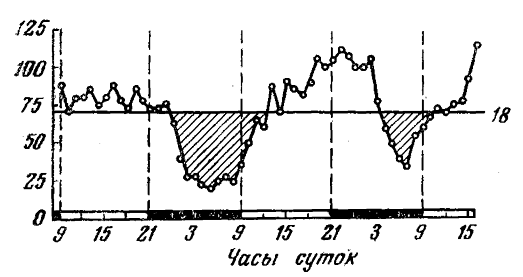


Рис. 4. Движение листьев фасоли при непрерывном воздействии света интенсивностью 1250 *лк* По осям абсцисс и ординат — те же величины, что и на рис. 1.

11, 13, 16, 17 и *18* — параллельные растения

ярком освещении и уменьшается при слабом.

Следовательно, сравнение параметров второго цикла движения листьев фасоли при непрерывном освещении разной интенсивности позволяет отметить различия, согласующиеся с циркадным правилом. При более высокой интенсивности освещения меньше частота колебаний и меньше отношение α/p. По амплитуде колебаний различий не наблюдалось. Впрочем, Ашофф [1], формулируя циркадное правило, указывал, что один из трех параметров циркадного ритма может оставаться постоянным у отдельных видов животных.

Необходимо отметить, что изменение параметров циркадного ритма движения листьев фасоли при увеличении интенсивности непрерывного освещения происходит по типу, присущему ночным, а не дневным организмам. Правило Ашоффа в первой формулировке гласило, что у ночных животных

циркадный период больше при непрерывном освещении, чем в темноте, а у дневных животных — меньше при непрерывном освещении, чем в темноте. Однако и абсолютные величины циркадного периода фасоли (больше 24 часов при непрерывном освещении обычной при выращивании интенсивности света) более напоминают соответствующие характеристики для ночных животных, чем для дневных.

Период циркадных ритмов растений и животных, находящихся в постоянных условиях, соответствует, вероятно, свободному периоду колебаний осциллятора биологических часов. Как правило, свободный период отличается от 24-часового незначительно. Если бы это было не так, то колебания эндогенного осциллятора не могли бы служить системой, измеряющей время. В естественных условиях и при искусственно создаваемых суточных колебаниях внешних факторов в экспериментах с растениями и животными период колебаний осциллятора и контролируемых им ритмов синхронизируется с внешним суточным циклом. Такой процесс синхронизации биологических колебаний с внешними циклами называют «затягиванием». Циркадные ритмы могут затягиваться и аномальными светотемновыми режимами, период которых не равен 24 часам. Однако у каждого организма имеются пределы сокращения и увеличения длины периода ритмов, т. е. пределы затягивания аномальными внешними циклами с разной величиной периода.

В среднем для животных характерны более узкие пределы затягивания, чем для растений. Сводка данных по этому вопросу имеется в работе Брюса [2]. Циркадные ритмы животных могут затягиваться внешними циклами, имеющими период не менее 18 и не более 28 часов (а для отдельных видов эти пределы могут быть значительно более узки). За такими пределами период циркадных ритмов не синхронизируется с внешними циклами и остается суточным или приближается к 24 часам. В опытах с некоторыми растениями получены значительно более широкие пределы затягивания. Например, в ритме движения лепестков у цветков Kalanchoë — от 12 до 40 часов [16], в ритме выделения CO_2 листьями Bryophyllum fedtschenkoi при относительно высокой интенсивности освещения — от 6 до 48 часов [27], в ритме дыхания листьев томатов — от 12 до 48 часов [4].

Возникает вопрос, во всех ли случаях (особенно у растений) затягивание связано с изменением периода колебаний биологических часов. При подробном изучении ритмов поглощения различных ионов томатами, переведенными с суточного режима $12:\overline{12}$ на аномальный режим с коротким периодом $(6:\overline{6})$, мы получили результаты, позволяющие ответить на этот вопрос отрицательно. Затягивание ритмов поглощения ионов режимом $6:\overline{6}$ происходит без изменения периода биологических часов. В ритмах происходит постепенное изменение периода следующим образом: сначала

суточный период сменяется полусуточным, т. е. осуществляется затягивание ритмов внешним режимом; затем, когда ослабляется реакция растений на световые условия вследствие угнетения их аномальным режимом, восстанавливается суточный период ритмов. Ритмы поглощения томатами различных ионов (калия, кальция, магния, фосфатов, нитратов) характеризуются различной скоростью изменений периодов при изменении светового режима. Поэтому в отдельные сроки наблюдался суточный период в ритмах поглощения одних ионов и 12-часовой период в ритмах поглощения других. Результаты этих опытов представлены в работе [7]. Следовательно, когда происходит затягивание ритмов поглощения одних ионов режимом $6:\bar{6}$, период эндогенного осциллятора остается суточным, иначе нельзя объяснить ни одновременного присутствия ритмов с суточным периодом, ни возвращения к суточному периоду ритмов, временно затянутых режимом 6 : 6.

Такие же результаты мы получили в аналогичных опытах с фасолью (сорт Триумф лущильный). Например, через 2 недели после того, как растения переводились с режима $12:\overline{12}$ на режим $6:\bar{6}$, ритм поглощения кальция имел 12-часовой период, а ритм поглощения нитратов — суточный период (рис. 5).

Таким образом, затягивание ритмов у фасоли и томатов режимом $6:\bar{6}$ — это переход эндогенных ритмов на экзогенный тип, смена внутреннего контроля, осуществляемого биологическими часами, внешним контролем (внешними колебаниями световых условий). Очевидно, этот тип затягивания характерен для тех случаев, когда длина периода затягивающего внешнего цикла выходит за пределы возможного изменения периода колебаний биологических часов. Можно также предположить, что наличие такого типа затягивания расширяет у растений пределы затягивания по сравнению с таковыми у животных.

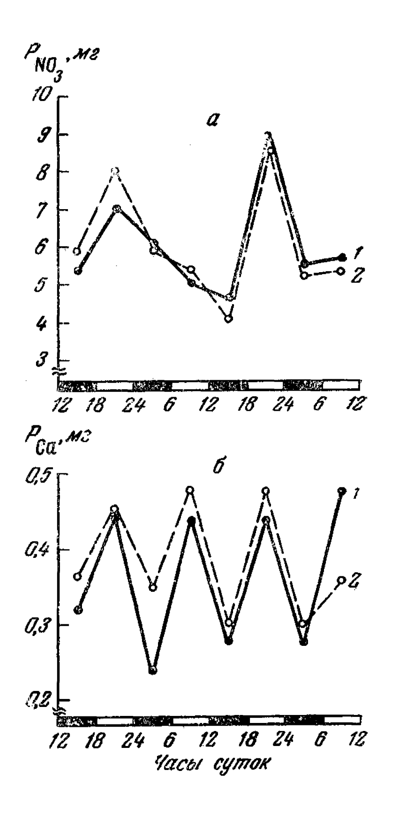
Может возникнуть сомнение относительно того, существует ли вообще второй тип затягивания ритмов у растений, когда этот процесс вызывает синхронизацию с аномальным внешним режимом не только циркадных ритмов, но и биологических часов. Это сомнение подкрепляется еще следующим обстоятельством. В большинстве случаев у растений не сохраняется тот период, который имеют ритмы во время их затягивания аномальными режимами, если растения переводятся затем в постоянные условия; происходит восстановление суточного (свободного) периода. Только у водоросли Hydrodictyon отмечено сохранение 12-часового и 18-часового периодов ритмов роста, фотосинтеза и дыхания [22, 23].

Однако анализ явления затягивания рассеивает эти сомнения. Можно привести результаты наших опытов по затягиванию ритма движения листьев фасоли режимами, менее отличающимися по длине периода от суток, чем режим $6:\bar{6}$. Эти результаты интересны еще и потому, что свидетельствуют о наличии в циркадных ритмах той

Рис. 5. Ритмы поглощения нитратов *а* и кальция *б* фасолью при режиме 6 : 6

Поглощение в миллиграммах за 6 часов

1 и *2* — параллельные растения



же закономерности процесса затягивания, которая установлена для животных. Если период затягивающего внешнего цикла (указателя времени) больше 24 часов, то ритм организма опережает по фазе внешний цикл; если период внешнего цикла меньше 24 часов, то фазы ритма организма отстают от фаз внешнего цикла.

Фасоль (сорта Кустовая без волокна) в фазу простых листьев переводилась с режима 12 : 12 на режимы 9 : 9, 14 : 14 и 16 : 16. Контрольные растения оставлялись при суточном режиме 12 : 12. При всех режимах применялось люминесцентное освещение интенсивностью 8000 *лк* и температура 20°. Опыт проводился в специальных камерах, снабженных автоматическим устройством для включения и выключения света согласно заданному светотемновому режиму. В каждом варианте было 9 параллельных растений.

Движение простых листьев фасоли определяли через 10—12 суток после переведения растений в опыте на аномальные режимы. Показания снимали через каждый час в течение 54 часов. Поскольку листья параллельных растений двигались синхронно, обработка данных проводилась по средним величинам углов для девяти параллельных растений. Определялись следующие показатели: максимум, минимум, средняя величина угла между максимумом и минимумом (для определения начала дневной и ночной фаз), амплитуда колебаний, продолжительность дневной фазы (α) и ночной фазы (p), отношение фаз (α/p), длина периода ($\alpha + p$), сдвиг фаз ритма по отношению к фазам внешних циклов. За дневную фазу принимали период, когда величина угла превышала средний уровень; за ночную фазу — когда величина угла была меньше среднего уровня. Сдвиг фаз определяли по началу дневной фазы относительно начала светового периода режима. Если дневная фаза наступала после включения света, то сдвиг фаз обозначали отрицательной величиной, если раньше — то положительной величиной.

Так как в разных вариантах опыта растения имели разную длину периода ритма, то сдвиг фаз выражали не только в часах, но и в градусах, принимая за 360° длину всего периода.

Результаты опыта показали, что при всех аномальных режимах ритм движения листьев фасоли затягивался внешними циклами; длина периода ритма была равна длине внешнего цикла. Положение фаз в ритме контрольных растений точно соответствовало фазам внешнего режима: начало дневной фазы совпадало с моментом включения света, т. е. фазовый угол был равен нулю. При сокращении длины внешнего цикла, т. е. при режиме 9 : 9, наблюдалось очень небольшое запаздывание наступления дневной фазы по сравнению с началом светового периода режима и сдвиг фаз выражался величиной 0,5 часа или 10°. Но при увеличении длины внешних циклов наблюдался сильный сдвиг фаз. При режиме 14:14 дневная фаза ритма движения листьев фасоли начиналась на 6 часов раньше начала освещения, поэтому почти половина ее приходилась на темновой период режима и сдвиг фаз был равен +77°. Еще сильнее сдвигались фазы в ритме движения листьев фасоли при режиме 16 : 16; дневная фаза ритма начиналась за 14 часов до включения света, поэтому почти целиком приходилась она на темновой период режима (сдвиг фаз на +158°); включение света лишь на короткий срок задерживало наступление ночной фазы ритма, приходящейся у этих растений на световой период режима.

В ритме движения листьев фасоли отношение α/p тем больше, чем длиннее период ритма; оно меньше контроля при режиме 9 : 9 и больше контроля при режиме 14 : 14 и тем более при режиме 16 : 16 (табл. 3). Изменение этого отношения коррелирует с изменением фазового угла. При запаздывании дневной фазы в варианте 9 : 9 оно уменьшается, при опережающем сдвиге в случае вариантов 14 : 14 и 16 : 16 оно увеличивается. Следовательно, при затягивании ритмов аномальными режимами имеется определенная корреляция между тремя показателями: периодом ритма, фазовым углом и отношением α/p. Если при затягивании период ритма становится менее 24 часов, то запаздывает наступление дневной фазы (фазовый угол имеет отрицательную величину) и уменьшается отношение α/p; если продолжительность периода более 24 часов, то наступает опережающий сдвиг дневной и ночной фаз (фазовый угол имеет положительную величину) и увеличивается отношение α/p.

Амплитуда колебаний в ритме движения листьев фасоли в вариантах 9 : 9 и 14 : 14 была сильно уменьшена по сравнению с наблюдавшейся в контроле (рис. 6 и табл. 3). В дальнейшем у растений этих вариантов отмечались небольшие признаки хлороза листьев и угнетение генеративного развития.

Характер затягивания ритма движения листьев фасоли внешними циклами с длиной периода 18, 28 и 32 часа не оставляет сомнения

Таблица 3

Характеристика ритма движения листьев фасоли при затягивании его светотемновыми режимами с различной длиной цикла

Режим	Период ритма, час	α, час	ρ, час	$\frac{\alpha}{\rho}$	Фазовый угол		Максимум ритма	Минимум ритма	Амплитуда колебаний
					в часах	в градусах			
9 : 9	18,0	8,0	10,0	0,80	—0,5	—10°	79	37	21
12 : 12	24,0	11,5	12,5	0,92	0	0	106	34	36
14 : 14	28,0	14,5	13,5	1,07	+6,0	+77°	108	36	36
16 : 16	32,0	18,5	13,5	1,37	+14,0	+158°	65	21	22

в том, что в этом случае имеет место изменение периода и положения фаз биологических часов. Затягивание указанными внешними циклами в корне отличалось от затягивания циклом 6 : 6, наблюдаемым нами в предыдущих опытах с фасолью. При режиме 6 : 6 ритмы простых листьев фасоли только на короткий срок затягиваются внешним режимом (примерно через 10—15 суток содержания растения при режиме 6 : 6). При этом листья начинают подниматься после включения света, а опускаться — после выключения света. Затем в их ритме движения вновь восстанавливается суточный период. В определенные сроки при режиме 6 : 6 простые листья фасоли имеют суточный ритм движения, а молодые тройчатые листья — полусуточный ритм: они складывают листочки в темноте и разворачивают их на свету [3].

Визуальные наблюдения за движением тройчатых листьев фасоли (определялся угол между черешками и центральными жилками простых листьев фасоли) указывали на синхронность движения простых и тройчатых листьев в режимах 14 : 14, 16 : 16; переход всех листьев к ночному состоянию происходил в этих режимах на свету. Это можно объяснить только колебаниями эндогенного осциллятора, а не реакцией на смену внешних условий.

При режиме 9 : 9, как и при контрольном режиме 12 : 12, начало перехода листьев от дневного положения к ночному предшествовало выключению света (см. рис. 6). Это характерно для эндогенных ритмов.

Таким образом, полученные нами данные о ритмах поглощения ионов томатами и фасолью при режиме 6 : 6 и о ритмах движения листьев фасоли при режимах 6 : 6, 9 : 9, 14 : 14 и 16 : 16 позволяют выделить два типа затягивания циркадных ритмов у растений: а) затягивание ритмов без изменения периода колебаний биологических часов путем перехода ритмов на экзогенный характер: б) парал-

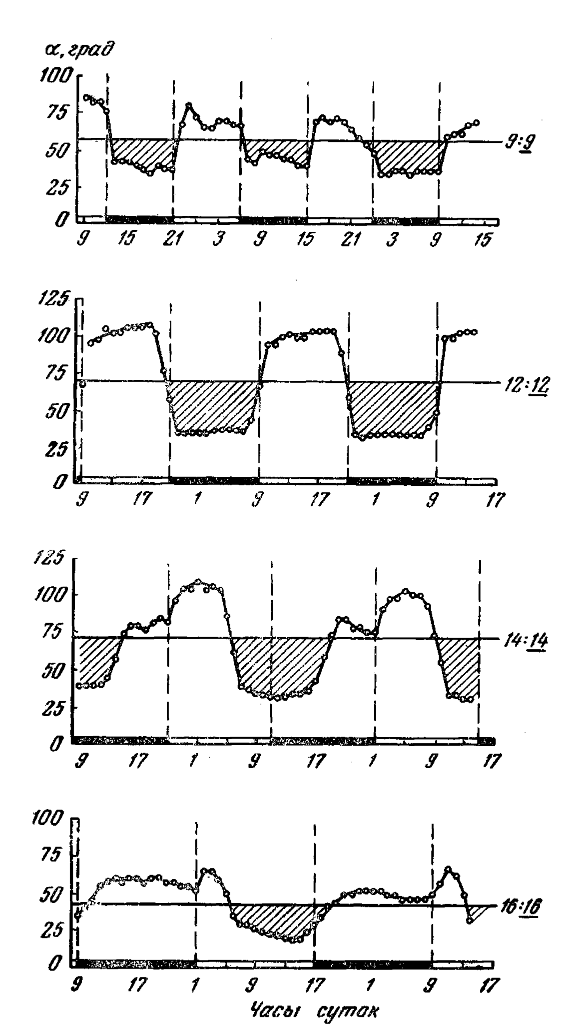


Рис. 6. Ритм движения листьев фасоли при режимах 9 : 9, 12 : 12, 14 : 14 и 16 : 16.

По оси ординат — угол между черешком и центральной жилкой листа (среднее из 9 параллельных); по оси абсцисс: цифры — астрономическое время, светлые и темные участки — свет и темнота соответственно; горизонтальная линия — средний угол между максимумом и минимумом

лельное затягивание внешними режимами колебаний биологических часов и ритмов физиологических процессов.

Тип затягивания зависит от длины периода внешнего цикла. При сильном отклонении длины внешнего цикла от 24 часов наблюдается первый тип затягивания. При относительно небольшом отклонении длины цикла от 24 часов (по-видимому, в пределах возможных изменений величины периода биологических часов) наблюдается второй тип затягивания. Вероятно, наличие двух типов затягивания ритмов характерно более для растений, чем для животных, что обусловлено более сильной реакцией первых на световые условия. Это находит свое отражение в более широких пределах затягивания ритмов у растений, чем у животных.

Выводы

Предварительные данные свидетельствуют, что циркадные ритмы растений подчиняются циркадному правилу, установленному при исследовании циркадных ритмов у животных.

В опытах с растениями обнаружены два типа затягивания циркадных ритмов внешними светотемновыми режимами, имеющими различную длину периода.

При затягивании ритма движения листьев фасоли светотемновыми режимами 9 : 9, 12 : 12, 14 : 14 и 16 : 16 найдена корреляция между тремя показателями: периодом ритма, фазовым углом и отношением продолжительности дневной фазы к продолжительности ночной фазы (отношением α/p).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ашофф Ю.* Сб. «Биологические часы». Изд-во «Мир», 1964, стр. 27.
2. *Брюс В.* Сб. «Биологические часы». Изд-во «Мир», 1964, стр. 60.
3. *Гунар И. И., Крастина Е. Е.* Изв. ТСХА, 1961, вып. 5, 55.
4. *Каспшик М.* Канд. дисс. ТСХА, 1960.
5. *Крастина Е. Е.* Сб. «Роль минеральных элементов в обмене веществ и продуктивности растений». Изд-во «Наука», 1964, стр. 53.
6. *Крастина Е. Е.* Изв. ТСХА, 1965, вып. 2, 87.
7. *Крастина Е. Е., Гунар И. И., Каспшик М.* Изв. ТСХА, 1961, вып. 6, 32.
8. *Суини Б* Сб. «Биологические часы». Изд-во «Мир», 1964, стр. 240.
9. *Суини Б., Гастингс Дж.* Сб. «Биологические часы». Изд-во «Мир», 1964, стр. 153.
10. *Уилкинс М.* Сб. «Биологические часы». Изд-во «Мир», 1964, стр. 196.
11. *Aschoff J.* Z. Tierpsychol., 1958, 15, 1.
12. *Ball N. G., Dyke I. J.* J. Exper. Bot., 1957, 8, 323.
13. *Ball N. G., Dyke I. J., Wilkins M. B.* J. Exper. Bot., 1957, 8, 339.
14. *Bünning E.* Ber. Dtsch. bot. Ges., 1935, 53, 7.
15. *Bünning E., Stern K.* Ber. Dtsch. bot. Ges., 1930, 48, 7.
16. *Bünsow R.* Planta, 1953, 42, 3.
17. *Halberg F.* In: «Photoperiodism and related phenomena in plants and animals». Washington, 1959, p. 803.
18. *Hastings J. W., Sweeney B. M.* Proc. Nat. Acad. Sci., 1957, 43, 804.
19. *Hastings J. W., Sweeney B. M.* Biol. Bull., 1958, 115, 440.
20. *Hoffmann K.* In: «Circadian clocks». Amsterdam, 1965, p. 87.
21. *Leinweber F. J.* Z. Bot., 1956, 44, 337.
22. *Pirson A., Schön W. J.* Flora (Jena), 1957, 144, 447.
23. *Pirson A., Schön W. J., Döring H.* Z. Naturforsch., 1954, вып. 9, 349.
24. *Pittendrigh C. S., Bruce V. G.* In: «Rhythmic and synthetic processes in growth». Princeton, 1957, p. 75.
25. *Wassermann L.* Planta, 1959, 53, 6.
26. *Wilkins M. B.* Proc. Roy. Soc. London, 1962, 156, 963.
27. *Wilkins M. B.* Plant Physiol., 1962, 37, 6.
28. *Wilkins M. B.* In: «Circadian clocks». Amsterdam, 1965, p. 146.

ОБСУЖДЕНИЕ

И. Е. Сальников. Какие предпосылки кладутся в основу объяснения механизмов биологических часов?

Е. Е. Крастина. Эти предпосылки следующие: наличие наследственно закрепленного механизма биологических часов; локализация часов внутри клетки; контролирующая роль ядра, вернее, веществ, выделяемых ядром, о чем свидетельствует опыт с Acetabularia, проведенный Швайгерами. Физико-химическая природа биологических часов еще не вскрыта, но имеются предположения об участии в механизме «часов» информационной РНК особого типа. Считается общепризнанным, что в основе часов лежит колебательная система, способная к самоподдерживающимся или вынужденным колебаниям с циркадным периодом.

Н. П. Аксенова. Можно ли сказать, что конформационные колебания макромолекул и концентрационные колебания в ферментативных реакциях лежат в основе биологических часов.

Е. Е. Крастина. Колебания с коротким периодом не зависят от биологических часов, так как сохраняются и в тех условиях, в которых затухают колебания с циркадным периодом.

Г. Н. Берестовский. Как долго могут сохраняться эндогенные колебания в условиях постоянной освещенности? Затухание происходит по амплитуде или как-то резко обрывается?

Е. Е. Крастина. У растений циркадные ритмы затухают при непрерывном освещении довольно быстро — через несколько суток или через 1—2 недели. Только фасоль сорта Pinto является исключением. Хошизаки и Хамнер наблюдали у этой фасоли незатухающий в течение четырех и более недель циркадный ритм движения листьев. При затухании циркадных ритмов происходит постепенное уменьшение амплитуды колебаний.

И. А. Полетаев. Чем Вам могла бы помочь математическая модель?

Е. Е. Крастина. Имеющиеся в настоящее время математические модели только воспроизводят уже установленные биологами свойства циркадных ритмов. Однако такие модели могут помочь в интерпретации получаемых экспериментальных данных. Например, модель Клоттера (1964) показала, что нет необходимости постулировать наличие двух осцилляторов: зависящего от светотемновых и от температурного режимов; экспериментальные данные, полученные Питтендраем в опытах с дрозофиллой, были объяснены этой моделью на основе представлений о наличии одного осциллятора.

А. А. Замятнин. Если прекратившийся в темноте ритм возбудить кратковременной вспышкой, то сколько времени он будет затухать по сравнению с тем, как он затухал раньше?

Е. Е. Крастина. Если в возбужденном ритме амплитуда колебаний будет такой же, как и в исходном ритме, то можно предполагать одинаковую скорость их затухания.

С. Э. Шноль. Мне кажется, что часы не локализованы в ядре. Если у Acetabularia суточный ритм фотосинтеза может сохраняться в течение 40 дней после удаления ядра, то, очевидно, ядро не очень нужно. Я не знаю, могут ли существовать столь стабильные формы информационной РНК, которые сохранялись бы 40 дней.

Замечательным свойством *m*РНК является именно ее лабильность. Кроме того, сдвиг фаз часов происходит не только под влиянием ингибиторов нуклеиновых кислот, но и под влиянием других ингибиторов, о чем свидетельствуют работы Гастингса. В то же время нет прямой связи между биохимией и часами. Можно на время посредством ингибиторов лишить клетку того, что мы называем обменом веществ, а потом отмыть ее от ингибиторов — часы будут идти почти с неизменной фазой, как если бы они шли все время.

О ВОЗМОЖНОМ МЕХАНИЗМЕ СЕЗОННОЙ РИТМИКИ У ВЫСШИХ РАСТЕНИЙ

С. Л. ПУМПЯНСКАЯ

Агрофизический институт, Ленинград

Существует огромное количество наблюдений и экспериментальных данных, свидетельствующих, что приспособление растений к сезонному изменению внешних условий — сезонная ритмика физиологических процессов — связано с продолжительностью дня

(например, [1, 4]). Но механизм самой реакции растения на длительность ежесуточного освещения до сих пор не объяснен. В последнее время механизм измерения времени при фотопериодической реакции пытаются объяснить скоростью темновой реверсии дальней красной формы фитохрома [6, 8]. При этом за основу принимается фотопериодическая реакция короткодневных растений. Однако очевидно, что модель, объясняющая механизм приспособления растений к изменению длительности освещения, должна быть применима и ко всем другим группам растений. Кроме того, такое рассмотрение оставляет непонятной необходимость существования у фитохрома столь высокой чувствительности к свету и достижения предельной скорости реакции при очень низкой интенсивности света. Растения в естественных условиях длительное время находятся при интенсивном облучении и трудно предполагать, что механизм приспособления к длине дня функционирует лишь посредством измерения длительности периода темноты. По нашему мнению, сейчас имеется достаточное количество фактов для построения иной модели механизма приспособления растений к сезонным изменениям длительности дня. Перечислим главные из них.

I

Открытия последнего десятилетия показывают, что фотоморфогенетические процессы, т. е. морфогенетические процессы, происходящие под действием света, но не связанные с фотосинтезом, определяются наличием по крайнем мере двух фоточувствительных реакций: низкоэнергетической (НЭР) и высокоэнергетической (ВЭР).

II

1. Рецептором света в низкоэнергетической реакции является пигмент-фермент фитохром.

2. Фитохром существует в двух формах с максимумами поглощения в красной (660 *ммк*) и дальней красной (735 *ммк*) областях спектра (красная — $Ф_{кр}$ и дальняя красная — $Ф_{дкр}$ формы фитохрома).

3. Под действием света осуществляется обратимая фотохимическая реакция перехода одной формы в другую, согласно уравнению

$$Ф_{кр} \underset{735}{\overset{660}{\rightleftarrows}} Ф_{дкр}.$$

4. В темноте происходит переход

$$Ф_{дкр} \rightarrow Ф_{кр}$$

и частичная деструкция $Ф_{дкр}$.

5. Переход фитохрома из одной формы в другую происходит при ничтожных энергиях световых потоков порядка 10^{-2} *дж*.

6. Равновесное состояние двух форм фитохрома при освещении однозначно определяется спектральным составом света, главным образом соотношением в нем красного и дальнего красного по крайней мере при кратковременных воздействиях.

7. Предполагается, что активной формой фитохрома является $Ф_{дкр}$.

8. Постулируется, что скорость темнового распада $Ф_{дкр}$ определяет длительность темнового периода в фотопериодической реакции [6, 8, 13, 19, 20].

III

В отношении высокоэнергетической реакции известно значительно меньше.

1. Спектр действия ВЭР имеет два максимума: в синей и дальней красной областях спектра (440—470 *нм* и около 730 *нм* соответственно) [10, 15, 19].

2. В отличие от НЭР для прохождения высокоэнергетической реакции необходимы значительные длительности и значительные интенсивности освещения, общая энергия — не меньше трех джоулей. Реакция нереципрокна [10, 15, 21].

3. Предполагаемым фоторецептором, судя по спектру действия, является металлофлавопротеид. Возможно, однако, что синий и дальний красный максимумы принадлежат разным веществам, так как зависимость физиологического эффекта от интенсивности света очень сильно выражена для синей области спектра, в то время как для дальней красной нельзя сделать определенных выводов. На возможность участия нескольких фоторецепторов указывает и значительный разброс значений максимумов спектра действия, полученный в разных работах и превышающий ошибку эксперимента [2, 10, 13].

IV

Взаимодействие ВЭР и НЭР может быть как синергическим, так и антагонистическим. Детальное изучение его только еще началось и проводится главным образом на проростках различных растений [2, 10, 15].

В случае синергического взаимодействия продукт ВЭР служит, по-видимому, субстратом для ферментативных реакций дальней красной формы фитохрома [7, 10]. Поэтому действие $Ф_{дкр}$ не может проявиться, пока не накопится некоторого порогового количества продукта ВЭР.

В случае антагонистического взаимодействия субстрат для действия фитохрома образуется помимо ВЭР. До достижения не-

которого критического значения продукта ВЭР он не препятствует проявлению действия фитохрома [15]. Но при большой мощности и продолжительности ежесуточного освещения содержание продукта ВЭР достигает значения, при котором фитохромный контроль процессов преодолевается и соответствующие реакции, регулируемые фитохромом, «запираются». При этом количество продукта ВЭР, необходимое для преодоления фитохромного контроля, будет тем больше, чем больше процентное содержание дальней красной формы фитохрома в этих условиях. (Разное процентное содержание $Ф_{дкр}$ достигалось в этих работах за счет создания разного соотношения красного и дальнего красного света в спектре источника [10, 15].)

Сделаем три замечания.

1. Мы будем говорить о накоплении продукта ВЭР, хотя следовало бы говорить только о величине эффекта, вызываемого ее действием.

2. При первом рассмотрении мы будем считать, что и при длительном воздействии процентное содержание $Ф_{дкр}$ определяется однозначно спектральным составом света. Здесь мы пренебрегаем тем, что растение представляет собой открытую систему, так что, вообще говоря, соотношение двух форм фитохрома в равновесном состоянии при длительном освещении будет зависеть еще и от соотношения скоростей расходования $Ф_{дкр}$ и образования $Ф_{кр}$ из предшественников. Но экспериментальных результатов явно мало, исключение составляют, пожалуй, данные о том, что в этиолированных растениях, находившихся на свету несколько часов, количество обратимой формы фитохрома падало до трудно измеримых величин [14]. Возможно, что при столь резком изменении условий нарушается именно указанное соотношение. Но так как наличие фитохрома в нормальных зеленых растениях доказывается как непосредственным химическим определением, так и физиологическими экспериментами [2, 6, 8, 10, 12—15, 19, 21], то такое приближение мы считаем возможным.

3. Для удобства в дальнейшем мы будем в основном рассматривать процесс репродуктивного развития растений, хотя приспособление растений к сезонному изменению внешних условий охватывает все стороны жизнедеятельности растений.

Механизм, посредством которого растения могли бы определять приближение периодических изменений внешней среды, в частности неблагоприятных сезонных условий, должен, с одной стороны, иметь элемент, зависящий от внешних условий (например, от длительности и интенсивности освещения), а с другой — эталон, позволяющий определять величину изменений, являющуюся критической. Элементом, зависящим от внешних условий, может в силу своих свойств (III, 1 и 2) быть высокоэнергетическая реакция. Эталоном, по-видимому, может служить процентное содержание дальней красной формы фитохрома. Эталон должен быть стабильной

величиной, не зависящей ни от изменений интенсивности света, ни от продолжительности воздействия, ни от колебаний спектрального состава света, ни от температуры. Как видно из свойств, описанных в пунктах (II, 2, 4 и 5), в течение всего времени освещения обеспечивается приблизительное постоянство процентного содержания дальней красной формы фитохрома.

Действительно, для того, чтобы реакция, чувствительная к свету, не зависела от его интенсивности, меняющейся в тысячи раз, она должна насыщаться, достигать предельной скорости при очень низких интенсивностях света, чтобы все колебания интенсивности лежали выше порога насыщения (II, 4). Рассмотрим, выполняется ли требование независимости эталона от изменения спектрального состава света. Оно действительно выполняется, поскольку спектральный состав суммарной радиации (прямой и рассеянной) мало меняется при изменении высоты солнца [3]. Что же касается прямой солнечной радиации, то расчет показывает, что при изменении угла склонения солнца от 0 до 80°, отношение интенсивностей красного и дальнего красного меняется как 1 : 1,1. Так как отношение двух форм фитохрома определяется главным образом отношением интенсивностей света в этих двух областях, то понятно, что и оно практически меняться не будет. Интересно, что если взять такой же спектральный интервал в синей области, то отношение интенсивностей при тех же условиях изменится в 7 раз. Если учесть, что потери на поглощение и рассеяние сильно сокращаются по мере приближения к красному концу спектра, то реальное различие значений интенсивности света разного спектрального состава света в коротковолновой и длинноволновой частях спектра будет еще больше [3]. При дальнейшем сдвиге в инфракрасную область, в которой сильно поглощает вода, различия значений интенсивности в близких участках спектра снова возрастают, так как количество водяного пара в атмосфере — сильно меняющийся параметр. Энергия кванта при этом становится слишком малой, чтобы производить сильное фотохимическое действие. Таким образом, наличие максимумов поглощения двух форм фитохрома именно в красной и дальней красной областях и близость их друг к другу оказываются целесообразными для организма, так как обеспечивают наибольшее постоянство процентного содержания двух форм фитохрома. Наконец, реакция является фотохимической и от температуры не зависит. Следовательно, специфические свойства фитохрома могут обеспечить его функционирование в качестве эталона.

Рассмотрим теперь, как может работать механизм приспособления растений к сезонному изменению внешних условий. Когда интенсивность света и длительность освещения велики, например летом, количество продукта ВЭР, образующегося за день, также велико. Для случая синергического взаимодействия НЭР и ВЭР, накопление количества продукта ВЭР, превышающего критическое, означает, что действие фитохрома на данный процесс может

проявиться, так как накопилось достаточное количество субстрата для его действия. Для случая антагонистического взаимодействия НЭР и ВЭР это означает, что достигается количество продукта ВЭР, достаточное для подавления реакции, контролируемой фитохромом. При сокращении длины дня и интенсивности освещения (например, осенью) количество продукта ВЭР падает и соответственно либо прекращается действие фитохрома из-за отсутствия субстрата, либо перестает блокироваться действие фитохрома. Таким образом, взаимодействием НЭР и ВЭР можно объяснить регулирование процессов жизнедеятельности при сезонном изменении внешних условий.

Такой механизм работает аналогично контактному термометру. Содержание $Ф_{дкр}$ играет роль, аналогичную уровню, на который выставлен конец платиновой проволоки, а количество продукта ВЭР — высоты ртутного столбика. Чтобы цепь замкнулась, необходимо либо увеличить высоту ртутного столбика, либо опустить конец проволоки. Действительно, один и тот же результат достигается, как уже упоминалось, либо увеличением длительности и интенсивности освещения, либо уменьшением процентного содержания $Ф_{дкр}$. Так же как дальнейшая судьба системы, связанной с контактным термометром, определяется внутренними свойствами системы, т. е. тем, какие контакты реле нормально замкнуты, а какие нормально разомкнуты, какие исполнительные механизмы к ним присоединяются, а контактный термометр определяет лишь возможность включения и выключения различных ее частей, так и взаимодействие ВЭР и НЭР определяет лишь возможность включения и выключения дальнейших биохимических цепей. Какие цепи будут включены, а какие выключены — определится специфическими особенностями данного вида.

Какие выводы следуют из рассмотрения предложенной модели?

1. Совершенно очевидно, что такой механизм особенно необходим растениям в тех зонах, где сезонные изменения длительности и интенсивности света значительны, т. е. в высоких широтах. Следовательно, он должен быть ярче выражен у длиннодневных растений. Действительно, взаимодействие ВЭР и НЭР обнаружено у проростков петуньи, латука, сурепицы, абиссинской капусты [5, 10, 15, 21]. На большом количестве длиннодневных видов (злаковые, многие древесные) показано, что отсутствие дальней красной радиации сильно задерживает их развитие; это также свидетельствует о возможном участии ВЭР в развитии длиннодневных видов [5, 9, 11].

2. Предлагаемая модель позволяет дать определение критической длины дня через критическое количество продукта ВЭР. В случае синергического взаимодействия это наименьшее количество продукта ВЭР, необходимое для проявления действия фитохрома, а в случае антагонистического — необходимое для его подавления: критическая длина дня должна зависеть от интенсивнос-

ти и спектрального состава света. Действительно, как показано в работе [5], критическая длина дня для длиннодневных растений тем больше, чем меньше интенсивность освещения. Многие длиннодневные виды (большая часть представителей семейства крестоцветных и ряд других) вообще не переходят к цветению, если в спектре источника отсутствует свет синей или дальней красной областей [5, 18, 22]. И для короткодневных видов показано, что критическая длина дня увеличивается при уменьшении интенсивности освещения. В условиях чрезвычайно низких мощностей белого света или при небольших мощностях зеленого даже такое облигатное короткодневное растение как перилла переходит к цветению в условиях непрерывного освещения [12].

Известно, что некоторые виды, произрастающие в тропиках и субтропиках, при проверке их фотопериодической реакции оказались длиннодневными (белая акация, хлопчатник, абиссинская капуста). Абиссинская капуста, являющаяся эндемом Абиссинских гор, где максимальная длина дня равна 14 часам, в условиях искусственного освещения лампами накаливания и при досвечивании в наших естественных условиях не переходит к репродукции при длине дня меньше 16 часов [21]. В аспекте предлагаемой модели эти факты легко объясняются, так как для быстрого накопления продукта ВЭР необходимы большие мощности светового потока и особенно — в синей области спектра. В горах Абиссинии чрезвычайно велика и общая мощность светового потока и мощность в синей области, что приводит к сокращению критического фотопериода и делает возможным переход абиссинской капусты к репродуктивному развитию при столь короткой длине дня.

3. До сих пор мы рассматривали только короткодневные и длиннодневные растения. И у тех и у других взаимодействие ВЭР и НЭР носит синергический характер. Действительно, как у длиннодневных, так и у короткодневных длительное воздействие света бóльшой интенсивности, особенно в синей и дальней красной областях спектра (ВЭР), и разрывы темновой фазы фотопериодической реакции светом (НЭР) ведут к длиннодневному эффекту: к цветению — у длиннодневных видов и к прекращению цветения — у короткодневных. Но классификация растений по их переходу к репродуктивному развитию в зависимости от длины дня этим не исчерпывается. Помимо нейтральных видов, которые по классификации Мошкова [4] можно отнести к длиннодневным, существуют еще два типа растений, не укладывающихся в эту классификацию: 1) растения, не переходящие к репродуктивному развитию в очень узких пределах длины дня (их иногда называют амбифотопериодическими) и 2) растения, переходящие к развитию лишь в очень узких пределах изменения длины дня [17] (например, плектрантус; некоторые авторы называют такие растения стенофотопериодическими).

Эти результаты могут быть легко объяснены с позиций предла-

гаемой модели предположением об антагонистическом характере взаимодействия ВЭР и НЭР у этих видов.

Рассмотрим в качестве примера результаты опытов с ряской. Это растение при выращивании в красном свете ведет себя как типичное короткодневное растение, но в присутствии синего или дальнего красного может переходить к развитию при больших длительностях освещения, т. е. превращаться в длиннодневное растение [23]. При выращивании в красном свете субстрат для действия фитохрома образуется независимо от ВЭР, и фитохром через несколько часов запирает реакцию, как это обычно бывает у короткодневных растений. При освещении дальним красным или синим светом происходит накопление продукта ВЭР, который в условиях антагонистического взаимодействия снимает тормозящее действие фитохрома. Очевидно, что при освещении растений такого типа белым светом определенной интенсивности могут быть достигнуты условия, когда субстрата для действия фитохрома накопилось достаточно для того, чтобы затормозить развитие, но продукта ВЭР мало, чтобы блокировать тормозящее действие фитохрома. Тогда растения будут цвести в условиях как короткого, так и длинного дня, а в некотором узком промежутке длительностей освещения будут оставаться вегетативными [16]. Таким образом, амбифотопериодические виды являются короткодневными растениями с антагонистическим взаимодействием НЭР и ВЭР.

Растения типа плектрантуса являются длиннодневными растениями с антагонистическим взаимодействием НЭР и ВЭР. Поэтому при небольшой длительности освещения они не цветут из-за недостатка субстрата для действия фитохрома, а при большей длине дня — из-за подавления действия фитохрома, способствующего развитию длиннодневных видов, продуктом ВЭР.

Эти выводы для обеих групп растений могут быть проверены экспериментально.

Таким образом, взаимодействие НЭР и ВЭР позволяет объяснить, каким образом разные типы растений могут измерять фактическую длину дня, т. е. приспосабливаться к сезонному изменению внешних условий. Вместе с тем этот механизм является лишь первым звеном в объяснении сложной цепи биохимических превращений, приводящих в итоге к развитию или прекращению развития.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бюннинг Э.* Ритмы физиологических процессов. ИЛ, 1961.
2. *Воскресенская Н. П.* Фотосинтез и спектральный состав света. Изд-во «Наука», 1965.
3. *Кондратьев К. Я.* Лучистая энергия солнца. Л., Гидрометеоиздат, 1954.
4. *Мошков Б. С.* Фотопериодизм растений. Л.—М., Сельхозгиз, 1961.
5. *Мошков Б. С.* Выращивание растений на искусственном освещении. М.—Л., Сельхозгиз, 1953.

6. *Хендрикс С.* Сб. «Биологические часы». Изд-во «Мир», 1964, стр. 403.
7. *Borthwick H. A.* Ohio J. Sci., 1957, **57**, 357.
8. *Borthwick H. A.* Amer. Naturalist, 1964, 98, 347.
9. *Downs R. J., Borthwick H. A., Piringer A. A.* Proc. Amer. Soc. Hortic. Sci., 1958, **71**, 568.
10. *Evans L. T., Hendricks S. B., Borthwick H. A.* Planta (Berlin), 1965, **64**, 201.
11. *Friend D. J. C.* Physiol. plantarum, 1964, **17**, 909.
12. *Gaillochet J., Grossin F., Mathon Cl. Ch.* Bull. Soc. bot. (France), 1961, **108**, 267.
13. *Hendricks S. B., Borthwick H. A.* In: «Chemistry and biochemistry of plant pigments». London — N. Y., 1965, p. 405.
14. *Lane H. C., Siegelman H. W., Butler W. L., Firer E. M.* Plant Physiol., 1963, 38, 414.
15. *Lane H. C., Kasperbauer M. J.* Plant Physiol., 1965, **40**, 109.
16. *Lewis H., Went F. N* Amer. J. Bot., 1945, **32**, N 1, 51.
17. *Luciani F., Gaillochet J., Mathon Cl. Ch.* Bull. Soc. bot. (France), 1963, **110**, 268.
18. *Meijer G.* Acta bot. neerl., 1959, 8, 189.
19. *Mohr H.* Biol. Rev., 1964, **39**, 87.
20. *Mohr H.* Naturwiss. Rundschau, 1965, 101.
21. *Rollin P.* Israel J. Bot., 1965, **13**, 193.
22. *Wassink E. C., Sluijsmans C. M. J., Stolwijk J. A. J.* Proc. Koninkl. nederl. akad. wet., 1950, 53, 1466.
23. *Esashi J., Oda Joshiharu.* Plant. and Cell. Physiol., 1966, **7**, 59.

ИССЛЕДОВАНИЕ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ И АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ В ЛИСТЬЯХ PHASEOLUS MULTIFLORUS В СВЯЗИ С ИХ РИТМИЧЕСКИМИ ДВИЖЕНИЯМИ

М. М. ОКУНЦОВ, А. Н. ПЛОТНИКОВА

Кафедра биохимии и физиологии растений Томского государственного университета

Ритмические движения растений — широко распространенное явление. Тимирязев [7, 8] отмечал, что ритмические движения растений, характеризующиеся изменением положения листьев и частей цветка в различные часы дня и ночи, обнаруживаются почти у всех растений в той или иной форме.

Затрагивая вопрос о природе произвольных движений растений, Тимирязев прозорливо связывал причины этих движений у растений с изменением обмена веществ. В данное время в ряде работ подчеркивается коррелятивная зависимость ритмических движений с наличием соответствующего ритма в обмене веществ [1, 2, 9]. Исследования, посвященные содержанию аскорбиновой кислоты в листьях растений, носят противоречивый характер. Так Львов [3] утверждает, что количество аскорбиновой кислоты возрастает в дневные часы и уменьшается ночью; Корякина отмечает увеличение аскорбиновой кислоты к вечеру. Спиридонова [6] подчеркивает, что ночью аскорбиновой кислоты всегда меньше, чем

днем. Соотношение между окисленной и восстановленной формами витамина С не является постоянным, а определяется окислительно-восстановительным режимом клетки в данный момент. Содержание витамина С тесно связано с активностью как пероксидазы, так и аскорбиноксидазы. Многочисленными опытами различных исследований доказано существование ритма ферментативных превращений веществ в организмах. В работах Окунцова и Казымова [5] показано, что постоянные суточные движения листа, обусловленные состоянием растения фасоли как целого, локализуются в жилке листа, черешке и части стебля.

В своей работе мы исследовали наличие коррелятивной зависимости между ритмическим движением листа и накоплением в нем восстановленной и окисленной аскорбиновой кислоты, активностью ферментов пероксидазы, полифенолоксидазы и аскорбиноксидазы.

Аскорбиновую кислоту определяли титрованием 2,6-дихлорфенолиндофенолом, титр краски определялся в день анализа по Прокошеву. Активность полифенолоксидазы и пероксидазы определяли по Михлину и Бронովицкой, активность аскорбиноксидазы по Поволоцкой и Седенко. В опыт брали растения Phaseolus multiflorus. Они выращивались под лампами белого света интенсивностью 50 тыс. *эрг/см²сек*. С момента появления всходов и в течение всего опыта растения содержались при 12-часовом световом режиме (12 : 12). Свет включался в 9 часов утра и выключался в 9 часов вечера. Для анализа брали растения с поднятыми (утренние или дневные часы) и с опущенными листьями (вечерние или ночные часы).

В табл. 1 приведены данные по содержанию восстановленной и окисленной аскорбиновой кислоты в листьях 10-дневной фасоли в утренние часы дня (верхнее положение) и ночные часы (нижнее положение). Из полученных данных следует, что содержание восстановленной аскорбиновой кислоты в утренние часы, когда листья освещены и подняты, и в ночные, когда листья опущены и затемнены, остается без изменения. Окисленной аскорбиновой кислоты в освещенных и поднятых листьях весьма мало, тогда как в ночные часы в опущенных и затемненных листьях ее содержание резко увеличивается.

Суммарное количество аскорбиновой кислоты в листьях в ночное время увеличилось за счет окисленной формы. Обычно обмен аскорбиновой кислоты связывают с окислительно-восстановительной реакцией перехода одной формы в другую. В данном случае мы этого не наблюдаем, так как содержание восстановленной кислоты в утренние и ночные часы осталось без изменения, но в утренние часы в освещенных и поднятых листьях произошло резкое снижение дегидроаскорбиновой кислоты, которое предположительно можно связать с ее дальнейшим окислением, и, вероятно, что энергия этой реакции может быть использована в энергетическом балансе при подъеме листа. Накопление дегидроаскорбиновой кислоты в листьях ночью и исчезновение ее днем может быть связано

Таблица 1

Содержание аскорбиновой кислоты (в *мг*%) в свежих листьях 10-дневной фасоли в зависимости от времени суток и освещения

№ растения	Содержание аскорбиновой кислоты					
	в 9 час. 30 мин. утра; растения освещены; верхнее положение листа			в 3 часа 30 мин. ночи; растения затемнены; нижнее положение листа		
	восстановленная	окисленная	сумма	восстановленная	окисленная	сумма
1	41,12	2,01	43,13	35,55	15,08	50,63
2	36,30	0,83	37,13	35,58	11,17	46,75
3	22,17	2,57	24,74	29,49	11,57	41,06
4	33,19	3,01	36,20	34,86	11,63	46,48
5	52,03	2,51	54,54	39,29	26,80	66,06
6	43,35	5,28	48,63	49,77	17,82	67,67
Среднее	38,03	2,37	40,73	37,42	15,68	53,10

или с условиями освещения или с внутренними причинами, сопряженными с суточными ритмическими движениями листа — физиологическими «часами». Были поставлены опыты с последействием ритмических движений листьев, которые хорошо осуществляются у Phaseolus multiflorus в непрерывной темноте.

Растения с выработанным ритмом помещались в условия непрерывной темноты, при этом в течение ряда дней ритмические движения листьев сохранялись. После суточного пребывания растений в темноте были проведены аналичы на содержание аскорбиновой кислоты в этих растениях в утренние и ночные часы. Данные приведены в табл. 2; из них следует, что, так же как и при нормальной смене дня и ночи, в непрерывной темноте содержание восстановленной формы аскорбиновой кислоты остается без изменения как в утренние, так и в вечерние часы. Содержание дегидроаскорбиновой кислоты, так же как при нормальной смене дня и ночи, достигает большой величины в ночные часы и равно нулю в утренние часы суток. Эти результаты дают основание утверждать, что обнаруженные изменения в содержании дегидроаскорбиновой кислоты у Phaseolus multiflorus зависят не от освещения, а сопряжены с суточной ритмичностью обмена и хорошо коррелируются с ритмическими движениями листьев. В табл. 3 приведены данные об активности окислительных ферментов пероксидазы, полифенолоксидазы и аскорбиноксидазы в листьях десятидневной фасоли в зависимости от времени суток и освещенности. В дневные и утренние часы в освещенных и поднятых листьях обнаружена высокая активность пероксидазы и полифенолоксидазы и особенно аскор-

Таблица 2

Влияние последействия смены дня и ночи на содержание аскорбиновой кислоты (в *мг%*) в свежих листьях 10-дневной фасоли (растения перед опытом находились сутки в темноте, после чего анализировались в утренние и ночные часы)

№ растения	Содержание аскорбиновой кислоты					
	в 9 час. утра; верхнее положение листа			в 3 часа 30 мин. ночи; нижнее положение листа		
	восстановленная	окисленная	сумма	восстановленная	окисленная	сумма
1	48,04	0,00	35,46	42,59	20,57	63,16
2	32,35	0,57	32,92	31,25	23,11	54,36
3	38,57	0,00	37,08	44,44	9,94	54,38
4	29,09	0,00	26,76	32,68	10,10	42,78
5	22,31	0,00	16,52	22,58	8,44	31,02
6	57,04	0,00	36,67	64,27	8,05	72,32
Среднее	37,90	0,09	30,90	39,63	13,37	53,00

Таблица 3

Активность пероксидазы, полифенолоксидазы и аскорбиноксидазы в листьях 10-дневной фасоли в зависимости от времени суток и освещения (активность пероксидазы и полифенолоксидазы выражена в миллилитрах 0,01 н. иода на 1 *г* свежих листьев за 2 мин., аскорбиноксидазы — в миллиграммах краски на 1 *г* свежих листьев)

№ растения	Активность фермента					
	в 14 часов дня		в 10 час. 40 мин. утра	в 01 час ночи		в 23 часа ночи
	свет; верхнее положение листа			темнота; нижнее положение листа		
	пероксидаза	полифенолоксидаза	аскорбиноксидаза	пероксидаза	полифенолоксидаза	аскорбиноксидаза
1	4,03	2,01	51,28	0,000	0,00	2,55
2	3,44	4,32	39,88	0,00	0,00	6,42
3	2,88	2,40	40,59	0,00	0,00	1,56
4	—	—	41,89	—	—	1,20
5	—	—	41,71	—	—	0,64

биноксидазы. В ночные часы в затемненных и опущенных листьях активная пероксидаза и полифенолоксидаза не обнаруживается, а активность аскорбиноксидазы резко падает.

Таблица 4

Влияние последействия смены дня и ночи на активность ферментов в листьях 17-дневной фасоли. (Растения перед началом опыта сутки находились в темноте, после чего исследовались в дневные и ночные часы суток. Активность ферментов выражена в миллилитрах 0,01 н. иода на 1 г свежих листьев за 2 мин.)

№ растения	Активность фермента			
	в 15 час. дня; верхнее положение листа		в 0 час. 30 мин. ночи; листья опущены	
	пероксидаза	полифенолоксидаза	пероксидаза	полифенолоксидаза
1	0,00	2,35	0,00	0,00
2	2,64	2,11	0,00	0,00
3	1,44	3,16	0,00	0,00

Из табл. 4 следует, что изменение активности пероксидазы и полифенолоксидазы в течение суток не только связано с освещенностью, так как при помещении растений в непрерывную темноту оба этих фермента оказываются активными в дневные часы, несмотря на затемнение, и полностью теряют свою активность в ночные часы.

Отсюда мы приходим к выводу, что изменение активности пероксидазы и полифенолоксидазы в течение суток в листьях фасоли, осуществляющих ритмические движения, не связано непосредственно с освещенностью растений, а так же, как и изменение содержания в листе дегидроаскорбиновой кислоты, связано с суточной ритмичностью обмена и хорошо коррелируется с ритмическими движениями листа.

Изменение содержания дегидроаскорбиновой кислоты в листьях Phaseolus multiflorus в течение суток хорошо коррелирует с активностью окислительных ферментов — пероксидазы, полифенолоксидазы и аскорбиноксидазы. В ночные часы в опущенных листьях активность перечисленных ферментов резко уменьшается или падает до нуля, в связи с этим наблюдается значительное накопление дегидроаскорбиновой кислоты. В дневные часы суток в поднятых листьях наблюдается резкое увеличение активности пероксидазы, полифенолоксидазы, особенно аскорбиноксидазы, в связи с этим наблюдается резкое снижение или полное исчезновение окисленной аскорбиновой кислоты.

Уменьшение содержания дегидроаскорбиновой кислоты в связи с нарастанием активности исследованных окислительных ферментов можно предположительно объяснить тем, что под влиянием окислительных ферментов происходит окисление дегидроаскор-

биновой кислоты. Вероятно, что энергия этой реакции может быть использована в энергетическом балансе при подъеме и удержании в верхнем положении листа.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гунар И. И., Крастина Е. Е., Моторина М. В.* Докл. ТСХА, 1956, вып. 1, 251.
2. *Карманов В. Г., Пумпянская С. Л.* Агробиология, 1956, № 6, 117.
3. *Львов С. Д., Гуцевич Г. К., Пантелеев А.* Ученые зап. ЛГУ, сер. биол., 1945, № 75, 151.
4. *Окунцов М. М., Казымов П. П.* Изв. отдел. Всесоюзн. бот. об-ва АН СССР (Красноярск), 1964.
5. *Окунцов М. М., Казымов П. П.* Научн. докл. высшей школы. Биологические науки, 1965, № 3, 130.
6. *Спиридонова Н. С.* Физиология растений, 1965, 12, 340.
7. *Тимирязев К. А.* Жизнь растений. Сочинения, т. 4, Сельхозгиз, 1938.
8. *Тимирязев К. А.* Главнейшие успехи ботаники в начале XX столетия. Сочинения, т. 8, Сельхозгиз, 1939.
9. *Huck M. G., Hademan R. H., Hanson J. B.* Plant physiol., 1962, 37, N 3, 150.

ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ ПЕРИОДИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СИЛЫ ТОКА ПРИ ПОЛЯРОГРАФИЧЕСКОМ ИЗМЕРЕНИИ КОНЦЕНТРАЦИИ КИСЛОРОДА

А. Е. БУКАТИНА, С. Э. ШНОЛЬ

Институт биологической физики АН СССР, Пущино-на-Оке

Физический факультет МГУ

В последние годы были обнаружены периодические режимы различных биохимических процессов, в том числе — колебания скорости реакций в гликолизе, колебания размеров митохондрий и т. п. [1]. При исследовании биохимических периодических процессов особенно важно тщательно учитывать возможность артефактов. Так, колебательные режимы легко получаются при полярографическом измерении кислорода и без периодического изменения скорости поглощения кислорода (дыхания) в биологической системе.

Методы

Концентрацию кислорода измеряли неподвижным или вибрирующим платиновым электродом в термостатированной открытой сверху кювете. В специальных опытах использовали термостатированный электрод. В качестве неполяризующегося электрода применяли насыщенный каломельный электрод с поверхностью около 20 *см*^{2}. Напряжение между электродами — 0,66 *в* Кювета — цилиндр диаметром 16 *мм*, высотой 20 *мм*.

Результаты

При исследовании дыхания митохондрий посредством вибрирующего с частотой 50 *гц* платинового микроэлектрода были обнаружены периодические изменения силы тока (рис. 1). Колебания по форме были двух типов — близкие к синусоидальным (при больших концентрациях кислорода в растворе) и релаксационные (при малых концентрациях кислорода в растворе). Специальными опытами показано, что колебания первого типа вызываются колебаниями температуры стенок кюветы, обусловленными включением и выключением нагревателя ультратермостата (типа «Вобзер»). При колебаниях температуры стенок кюветы с периодом от 30 сек. до 3 мин. и амплитудой 0,13° С наблюдаются синфазные изменения силы тока с амплитудой ~ 3,5% от основного уровня (рис. 2). При этом амплитуда колебаний температуры непосредственно вблизи электрода не превышала 0,07° С. Такую сильную зависимость силы тока от изменения температуры легко понять, если учесть, что температура

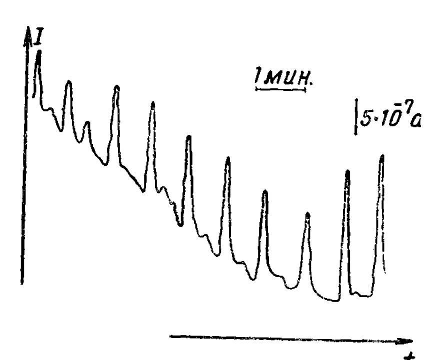
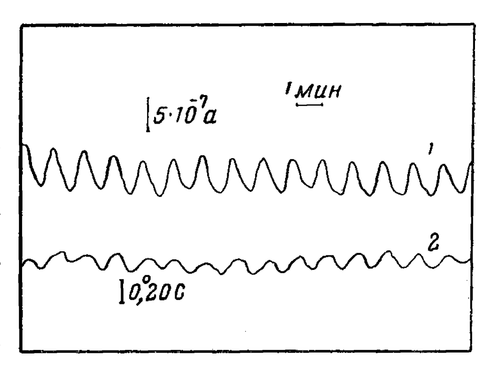


Рис. 1. Колебания силы полярографического тока *I* в системе, содержащей митохондрии и янтарную кислоту

Вибрирующий платиновый электрод помещен в измерительную кювету, открытую сверху

Рис. 2. Колебания силы полярографического тока *1*, вызванные колебаниями температуры стенок кюветы *2*

Сила полярографического тока и температура раствора записаны одновременно. Неподвижный платиновый электрод помещен в центре кюветы. Исследуемый раствор: 0,1 *М* KCl, находящийся в равновесии по кислороду с воздухом над кюветой. Температура стенок кюветы 26° С. Колебания температуры раствора у стенок кюветы ~ 0,13° С, которые вызывают колебания силы поляро графического тока с амплитудой 3,5% от основного уровня



воздуха над кюветой ниже температуры жидкости в ней и что изменение температуры жидкости осуществляется от дна и боковых стенок.

Для объяснения столь сильной зависимости, приводящей к колебаниям тока, синфазным с весьма малыми колебаниями температуры, были поставлены специальные опыты.

Поскольку сила полярографического тока определяется в значительной мере конвективной диффузией, изменение всех величин, влияющих на перемешивание или диффузию, приводит к изменению полярографического тока. К таким величинам относятся: вязкость, градиенты температуры и концентрации.

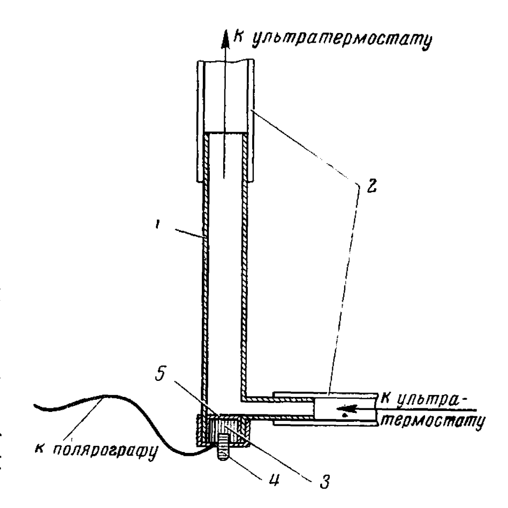


Рис. 3. Схема термостатируемого электрода

1 — латунная трубка; 2 — резиновые трубки, соединяющие электрод с ультратермостатом (стрелки показывают направление потока воды от ультратермостата); 3 — цилиндр из олова; 4 — платиновый микроэлектрод; 5 — изолирующий лак

Влияние градиента температур оценивали следующим образом. Концентрацию кислорода определяли в 0,25 *M* сахарозе или в 0,1 *M* KCl, находящихся в равновесии (по кислороду) с воздухом над ячейкой. Был изготовлен термостатируемый платиновый электрод. С помощью этого электрода можно менять градиент температуры вблизи электрода (рис. 3).

Получено, что при равенстве температур поверхности электрода и боковых стенок кюветы наблюдается хорошо выраженный минимум тока (рис. 4). При наличии градиента температуры любого знака ток возрастает из-за конвективной диффузии. При отсутствии градиента температуры наблюдается обычная слабая зависимость силы полярографического тока от температуры (около 5% на 1°C).

В случае колебаний температуры стенок кюветы повышение температуры приводит к увеличению силы полярографического тока из-за повышения градиента температуры около электрода (см. рис. 2). Во время охлаждения, напротив, в течение некоторого времени (определяемого скоростью прогрева жидкости) градиент температуры около электрода понижается, вызывая уменьшение силы тока.

Таким образом, небольшие изменения температуры при соответствующей частоте, зависящей от пространственного расположения электрода и источников тепла, а также от теплопроводно-

сти среды, могут приводить к значительным изменениям силы полярографического тока.

Аналогичным образом должны действовать изменения концентрации любых веществ, содержащихся в растворе.

В случае интенсивного размешивания раствора (при применении специальных мешалок, вибрирующего или вращающегося электрода) влияние градиентов температуры и концентрации уменьшается.

Колебания второго типа наблюдаются при малых концентрациях кислорода в растворе, когда в открытой кювете возникают

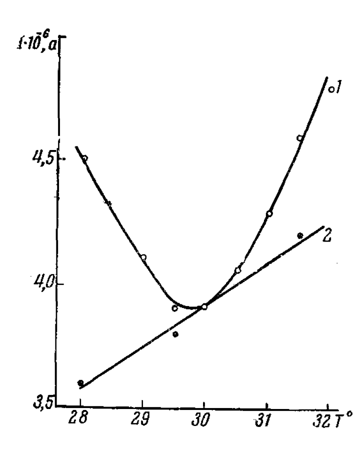


Рис. 4. Зависимость силы полярографического тока I от градиента температуры T Исследуемый раствор — 0,25 M сахароза

1 — термостатированный электрод помещен в термостатированную ячейку. Температура стенок ячейки 30° С. По оси абсцисс — температура поверхности электрода. Виден отчетливый минимум тока при отсутствии градиента температуры около электрода; 2 — температура стенок кюветы и поверхности электрода одинаковы. По оси абсцисс — температура стенок кюветы и электрода. Видна обычная температурная зависимость силы полярографического тока

градиенты концентрации кислорода благодаря диффузии с поверхности и потреблению O_2 в объеме. В этом случае величина полярографического тока весьма сильно зависит от движения жидкости вблизи электрода, так как в этом случае возможно периодическое приближение к электроду слоев с разной концентрацией кислорода.

На рис. 5 приведена регистрация изменения силы полярографического тока в тех же условиях, что и в опыте, представленном на рис. 1, при измерении концентрации кислорода в растворе 0,25 M сахарозы после добавления сульфита натрия до концентрации 0,06 M. Вслед за добавлением сульфита начинается быстрое уменьшение концентрации кислорода. Когда концентрация кислорода становится малой, начинаются колебания полярографического тока, сходные с наблюдавшимися в суспензиях митохондрий (см. рис. 1). Период этих колебаний изменяется от 15 сек. до 4 мин. в различных опытах.

Аналогичные колебания появляются при любом способе обескислороживания раствора: при дыхании митохондрий, E. coli, дрожжей, при добавлении Na_2SO_3, а также при диффузии O_2 в раствор после продувки его азотом. Для исследования движения

жидкости в ячейку был помещен термистор, реагирующий на движение жидкости и температуру. Было обнаружено, что при помещении микротермосопротивления в непосредственной близости от вибрирующего полярографического электрода в случае малых концентраций кислорода наблюдались синхронные изменения тока от этих двух датчиков. При больших концентрациях кислорода (при малых градиентах концентрации O_2) наблюдались только ко-

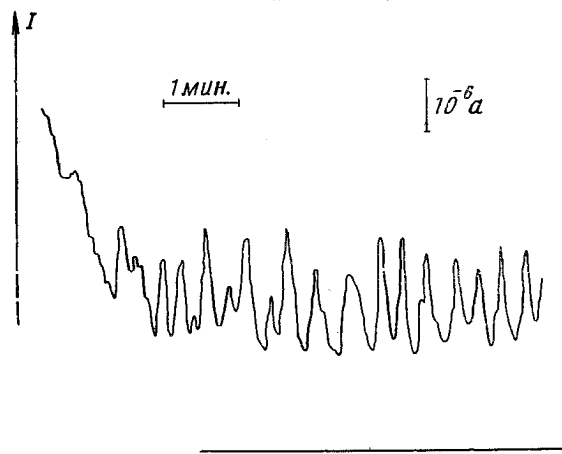


Рис. 5. Колебания силы полярографического тока *I* при обескислороживании 0,25 *М* сахарозы сульфитом натрия (конечная концентрация 0,06 *М*)

Вибрирующий платиновый электрод помещен в центре кюветы

лебания силы тока, проходящего через термистор, и не наблюдалось колебаний полярографического тока.

Сложность формы наблюдаемых колебаний может быть обусловлена большой поверхностью электрода (около 1 *мм*^{2}) и несинхронным изменением тока на разных его участках.

Обсуждение результатов

Из приведенного материала ясно, что колебания полярографического тока при измерении концентрации кислорода могут быть обусловлены температурными и концентрационными градиентами. Можно отметить, что колебания полярографического тока при измерении концентрации кислорода в животных и растительных тканях и в гомогенатах этих тканей были обнаружены А. Д. Снежко [2—5] и другими авторами [6, 7]. Эти колебания внешне похожи на колебания, обнаруженные в наших опытах. В работах [2—5] автор полагает, что эти периодические явления связаны с периодической деятельностью митохондрий и отображают какой-то

универсальный процесс, возникающий при регуляции тканевого дыхания.

Кларк считает, что «кислородные волны» при измерении в тканях мозга с помощью вживленных электродов обусловлены периодическими изменениями тонуса кровеносных сосудов, расположенных по соседству с катодом, поскольку эти ритмы исчезают в условиях, при которых кровесносные сосуды максимально сжаты или расширены.

Джон, Мейер и Гото [6], измеряя одновременно концентрацию кислорода и скорость кровотока в мозге, обнаружили колебания этих величин, причем, когда термистор находился в непосредственной близости к кислородному электроду, эти колебания были почти синфазными. Синфазность нарушалась при увеличении расстояния между датчиками. Таким образом, эти авторы связывают изменения концентрации кислорода в тканях мозга с изменениями в близлежащих капиллярах кровеносной системы, а не с периодичностью деятельности митохондрий.

Мы не считаем возможным полностью объяснить колебания тока, наблюдаемые на вживленных электродах, только движением жидкости около электрода. Однако наша работа подчеркивает необходимость тщательного анализа возможных причин колебаний тока при исследовании биологических колебательных процессов полярографическим методом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Сельков Е. Е.* Настоящий сборник, стр. 7.
2. *Снежко А. Д.* Сб. «Исследования ранних реакций организма на лучевое воздействие». Изд-во АН СССР, 1960, 125.
3. *Снежко А. Д.* Биофизика, 1957, 2, 67.
4. *Снежко А. Д.* Радиобиология, Изд-во АН СССР, 1958, 177.
5. *Снежко А. Д.* Докл. АН СССР, 1960, 133, 984.
6. *Clark L. C. J.* Appl. Physiol., 150, 1, 85.
7. *John S.*, *Meyer M. D.*, Tumio, *Goloh M. D.* Arch. Neurol., 1960, 3, 939.

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ «БИОЛОГИЧЕСКИХ ЧАСОВ» ВЫСШИХ РАСТЕНИЙ

Л. Я. ФУКШАНСКИЙ

Агрофизический институт, Ленинград

Экспериментально установлено наличие суточных колебаний интенсивности различных физиологических процессов у всех биологических объектов сложнее бактерий. Эти колебания следуют за суточными изменениями освещенности, но могут сохраняться и при постоянных условиях освещения. Период колебаний при

постоянных условиях освещения примерно равен суткам. Колебания для различных физиологических процессов имеют одинаковый характер и ряд общих свойств. Как сейчас принято считать, эти колебания являются выработанным в процессе эволюции свойством, обеспечивающим согласованность временно́го хода различных физиологических процессов между собой и с ходом периодических изменений условий внешней среды.

Механизм суточной ритмики физиологических процессов называют «биологическими» или «физиологическими часами».

При изучении свойств суточной ритмики возникает следующее. Нам известны параметры внешнего воздействия и изменения в функционировании «биологических часов», вызываемые этим воздействием, но неизвестны конкретно те промежуточные процессы, которые привели к этим изменениям (другими словами, мы знаем лишь то, что происходит на входе и на выходе явления). Поэтому в качестве одного из средств комплексного исследования проблемы оказывается полезным математическое моделирование «биологических часов».

В работе строится и исследуется математическая модель «биологических часов» высших растений.

Требования к модели и ее оценка устанавливаются, исходя из того, что построение модели должно привести к ситуации, характеризуемой следующими тремя пунктами.

1. Построив математическую систему, моделирующую какой-либо объект, можно проанализировать свойства этой системы и выдвинуть такие предположения о свойствах объекта, которые не могут быть сделаны на основании простого обсуждения экспериментальных фактов.

2. Моделирование дает возможность конструировать специальные целенаправленные эксперименты и во многих случаях предсказывать их ожидаемые результаты.

3. Пусть построена модель объекта (процесса) A, который является составной частью объекта B. Тогда при изучении объекта B весь (или почти весь) комплекс свойств объекта A может быть удобно введен в рассмотрение при помощи имеющейся модели. Это облегчит систематизацию и изучение свойств сложного объекта B.

Если такая ситуация достигнута, следовательно, математическая модель построена успешно и выполнила свою задачу.

Составим сводку наиболее общих и твердо установленных свойств «биологических часов» высших растений [1, 3, 5, 8, 16].

1. В условиях непрерывного освещения и непрерывной темноты растениям присущи ритмы с периодом 22—28 часов. Существуют различия в длительности периодов у особей одного вида: $\Delta T \cong 1$ час. Межвидовые различия обычно значительно больше.

2. Под влиянием единичного светового воздействия (оно достаточно и необходимо) возникает 24-часовая ритмика даже у растений, выращенных в постоянных условиях освещения.

3. Смена непрерывной темноты постоянным белым либо красным светом (и наоборот) вызывает ритмику.

4. При постоянных условиях освещения ритмы, возникшие в переменных условиях, затухают.

5. Как правило, ритмы затухают на непрерывном свету быстрее, чем в постоянной темноте.

6. Период затухающих в постоянных условиях колебаний высокостабилен. Стабильность частоты 99%.

7. При облучении ближней инфракрасной радиацией ритм затухает быстрее, чем это имеет место в темноте и при непрерывном освещении. Затухание при облучении ближней инфракрасной радиацией сопровождается уменьшением периода ритмов, в то время как затухание на красном свету происходит с бо́льшими периодами.

8. У растений, выращенных в темноте, облучение красным светом вызывает ритмику, а облучение ближней инфракрасной радиацией не вызывает ритмики.

9. При световом воздействии с периодом, далеким от 24 часов, часто устанавливаются соответствующие «искусственные» ритмы. После прекращения такого воздействия ритмика затухает в постоянных условиях с периодом (T), равным 24 час.

10. Сдвиг фазы внешнего воздействия вызывает соответствующий сдвиг фазы «биологических часов».

11. Направление и величина сдвига фазы «часов» под действием единичного светового импульса, данного в постоянной темноте, зависит от того, в какой фазе находились «часы» во время подачи импульса.

12. Полностью весь сдвиг фазы колебаний в ответ на импульсное воздействие проявляется с некоторым запаздыванием.

13. Существует периодическая смена чувствительности механизма суточной ритмики к действию света красного и ближнего инфракрасного спектральных участков. $T \approx 24$ часа.

14. На длительность сохранения колебаний в постоянных условиях освещения влияют температура и физиологическое состояние объекта.

15. Величина периода колебаний в постоянных условиях освещения слабо зависит от температуры: $Q_{10} = 1{,}2$.

16. Под влиянием очень низких температур «биологические часы» начинают отставать на отрезок времени, равный времени воздействия холодом.

17. При прекращении ритма под действием холода колебательная система застывает в одном из двух состояний, сдвинутых по фазе относительно друг друга примерно на π.

18. Резкое понижение концентрации кислорода вызывает замедление хода «биологических часов».

19. Результаты действия ядов зависят от фазы ритмики в момент воздействия.

20. При постоянных условиях освещения ритмика может возникать вследствие суточных колебаний температуры.

21. При поочередном действии красным светом и ближней инфракрасной радиацией результат определяется последним по времени воздействием.

Дополнением к этой сводке являются сведения о том, что «биологические часы» имеются в каждой клетке растения, а также, что при большом и резком изменении интенсивности света ритм может устанавливаться подобно тому, как это имеет место при переходе от света к темноте и обратно.

Следует отметить, что наряду с большим количеством общих свойств существуют известные различия в работе «часов» различных групп биологических объектов, в частности «часов» высших растений и животных. Колебания физиологических процессов у животных не затухают в постоянных условиях освещения. Кроме того, при действии световых режимов с периодом, далеким от собственного периода «физиологических часов» животных, «часы» продолжают идти с собственным периодом (область затягивания частоты колебаний внешним периодическим воздействием узка). Оба эти факта делают весьма правдоподобным предположение о том, что в основе суточной ритмики физиологических процессов животных лежит автоколебательный механизм. Как видно из вышеприведенной сводки, у растений при постоянных условиях освещения и температуры ритмика затухает и здесь колебания затягиваются по частоте световыми воздействиями с периодом, далеким от собственного периода колебаний (затухающих), имеющих место в постоян-

ных условиях освещения и температуры. Поэтому на основании имеющихся для растений данных нельзя отдать предпочтение ни одной из двух гипотез о характере периодичности, а именно: ни 1) автоколебательной системе, ни 2) диссипативной системе, в которой возможны затухающие колебания.

Как будет показано ниже, анализ предложенной модели дает возможность построить эксперимент, результат которого зависит от того, какая из этих двух гипотез справедлива.

В основу построения модели кладется представление, согласно которому совокупность процессов обмена веществ есть открытая система [2]. При выполнении ряда естественных предположений о характере некоторых гипотетических процессов, в ходе которых принимают участие одни и те же промежуточные объекты X и Y, изменение концентраций x и y этих объектов описывается нелинейной системой уравнений

$$\frac{dx}{dt} = k_1x - k_2'xy, \qquad \frac{dy}{dt} = k_2xy - k_3'y + k_4x, \tag{1}$$

где t — время; k_1, k_3' — коэффициенты, однозначно определяемые величинами констант скоростей процессов переноса; k_2, k_2', k_4 — коэффициенты, однозначно определяемые величинами констант скоростей ферментативных реакций.

Эксперименты показывают, что «биологические часы» чувствительны к действию света. Решающее влияние на возбуждение, подавление ритмики, на сдвиг фазы и величину периода затухающих колебаний оказывает световое воздействие. Результат светового воздействия зависит от спектрального состава света, времени и длительности воздействия. В соответствии с этими экспериментальными фактами следует считать, что свет поглощается пигментом (или системой пигментов), и возникающая фотохимическая реакция влияет на механизм «биологических часов». Утверждение о наличии пигмента — не гипотеза, а прямое следствие экспериментальных фактов, первого закона фотохимии и определения пигмента. В рамках модели подобная ситуация означает, что фотохимическая реакция связана с процессами, идущими в рассмотренной открытой системе

$$\frac{dx}{dt} = k_1x - k_2'xy + \varphi_1[t, I(\nu), c_i, \sigma_i(\nu)], \qquad \frac{dy}{dt} = k_2xy - k_3'y + k_4x + \varphi_2[t, I(\nu), c_j, \sigma_j(\nu)], \tag{2}$$

где ν — частота света; $I(\nu)$ — спектр мощности действующего излучения; c_i, c_j — концентрации веществ, которые участвуют в фотохимических реакциях, ведущих к образованию или расходо-

ванию x и y (очевидно, что в число c_i и c_j могут входить x и y); σ_i, σ_j — эффективные сечения молекул этих веществ. Далее строится модель воздействия, определяемого функцией φ (светового управляющего воздействия). Эта модель, при помощи которой вводится в рассмотрение весь комплекс явлений, связанных с действием света, реализуется в виде линейного оператора [4]

$$\frac{\mathrm{d}c(l,\ t)}{\mathrm{d}t} = -k\int_{\nu_1}^{\nu_2} I(\nu)\,\sigma(\nu)\,c(l,\ t)\exp\left[-\sigma(\nu)\int_0^{l_i} c(l,\ t)\,\mathrm{d}l\right]\mathrm{d}\nu, \quad (3)$$

где k — константа; $c\ (l,\ t)$ — концентрация молекул гипотетического пигмента; $\sigma\ (\nu)$ — эффективное сечение молекул пигмента; l — пространственная координата, направленная в глубь слоя пигмента.

Можно показать, что соотношение (3) связывает функции $c\ (l,\ t)$ и $I\ (\nu)$ взаимнооднозначной зависимостью (при заданной $\sigma\ (\tilde{\nu})$). Физический смысл выражения (3) заключается в том, что оно связывает спектр мощности действующего излучения и спектральные свойства пигмента с временны́м ходом изменения его концентрации.

В ходе нестационарного процесса, идущего при облучении, каждому виду функции $I\ (\nu)$ соответствует определенный вид изменения концентрации во времени, т. е. слой пигмента играет роль спектрального «прибора», на выходе которого конструируется функция, однозначно определяемая спектром мощности действующего излучения. Сам факт появления функции связан с тем, что при выводе выражения (3) учитывалось изменение спектра мощности по глубине слоя пигмента вследствие селективности поглощения. Если не учитывать этот эффект (стационарный процесс), то оператор (3) вырождается в функционал

$$\frac{\mathrm{d}c(t)}{\mathrm{d}t} = -k\int_{\nu_1}^{\nu_2} I(\nu)\,\sigma(\nu)\,c(t)\,\mathrm{d}\nu \quad (4)$$

и на выходе «прибора», следовательно, конструируется не функция, а число. Ситуацию, связанную с изменением спектра мощности по глубине слоя, можно представить иначе. Можно считать, что с изменением координаты l изменяется не спектр мощности $I\ (\nu)$, а спектральные свойства пигмента $\sigma\,(\nu)$, т. е. слой пигмента представляет собой совокупность бесконечного числа пигментов, наполняющих бесконечно малые элементарные объемы, внутри которых можно пренебречь изменением спектра мощности по глубине. Это соответствует аппроксимации оператора (3) суммой функционалов вида

$$\sum_{i=1}^{\infty} c_i\int_{\nu_1}^{\nu_2} I(\nu)\,\sigma_i(\nu)\,\mathrm{d}\,\nu. \quad (5)$$

В этом смысле оператор (3) может служить моделью *стационарного* процесса в целой системе пигментов (разумеется, когда рассматривается результат действия фотохимических реакций с участием этих пигментов на одно и то же вещество), а пигмент, изменение концентрации которого описывается оператором (3), может быть назван *обобщенным* пигментом. При этом отдельным пигментам моделируемой системы будут соответствовать максимумы кривой $\sigma(\nu)$ из (3). В сложной системе могут встретиться пигменты, которые не только распадаются под действием какого-то участка спектра, но и вновь образуются из других пигментов под действием излучения других спектральных участков. Это может быть учтено в модели формальным введением отрицательных участков кривой $\sigma(\nu)$. Прямая подстановка оператора (3) либо его точной аппроксимации (5) в систему (2) создает непреодолимые трудности при исследовании этой системы. Поэтому, вместо модели (3), в которой устанавливается точное соответствие между спектром мощности действующего излучения и временны́м ходом изменения концентрации пигмента, берется для подстановки модель, где такое соответствие устанавливается приближенно. Это достигается в результате аппроксимации оператора (3) *конечным* числом функционалов вида (4). Количество функционалов и вид функций $\sigma_i(\nu)$ выбираются из следующих соображений: 1) соответствие основным экспериментальным фактам, относящимся к действию света на «биологические часы» растений, и 2) простота описания. Сопоставим две группы экспериментальных исследований и соответственно две группы фактов, которые связаны с изучаемым явлением. Первая группа относится к описанию характера воздействия на ритмику излучения различных спектральных участков и прежде всего активных красного и ближнего инфракрасного излучений; эти факты отражены в сводке, приведенной выше. Вторая группа относится к непосредственному исследованию свойств растительных пигментов — фитохромов [6, 7, 9, 17], ответственных также за многие явления, связанные с фотопериодизмом [11, 18] и фотоморфогенезом [14] растений. Основные факты для этой группы таковы. Обнаружено существование пигмента — фитохрома, который может находиться в двух формах, переходя из одной в другую. Одна форма — P_r (red) — чувствительна к действию красной области спектра (с max в точке $\lambda = 660$ *ммк*). Другая форма — P_{fr} (far-red) — чувствительна к действию ближней инфракрасной области спектра (с max в точке $\lambda = 735$ *ммк*). Кривые спектральной чувствительности P_r и P_{fr} перекрываются. Под действием света осуществляется фотохимический переход $P_{fr} \to P_r$ и $P_r \to P_{fr}$. Вследствие того, что кривые спектральной чувствительности P_r и P_{fr} перекрываются, фитохром, как правило, не переводится целиком в одну форму, при облучении устанавливается некоторое динамическое равновесие. В проростках, никогда не подвергавшихся действию света, фитохром первоначально накапливается в форме P_r. Облучение

красным светом переводит бо́льшую его часть в P_{fr}. Форма P_{fr} в отличие от P_r нестабильна в темноте. Установлено, что P_{fr} медленно переходит в P_r, а также расходуется каким-то другим путем. Первый процесс получил название конверсии (реверсии) P_{fr}, а второй — деструкции P_{fr}.

Легко видеть, что кривые спектральной чувствительности двух форм фитохрома совпадают с участками спектра, активно действующими на «биологические часы». Кроме того, сам эффект действия фитохрома в различных явлениях (например, в фотопериодизме) подчиняется закономерностям «биологических часов»: результат облучения светом, поглощаемым фитохромом, зависит не только от спектрального состава и интенсивности излучения, но и от фазы суточной ритмики физиологических процессов в момент облучения. Все это свидетельствует о тесной связи фотохимических превращений фитохрома с управляющим действием света и самими колебаниями интенсивности физиологических процессов.

На основании вышеизложенного выдвинута гипотеза о том, что пигмент, находящийся на входе «биологических часов», есть фитохром. Аппроксимация светового управляющего воздействия должна быть такова, чтобы свойства системы уравнений (2) моделировали свойства «биологических часов» и чтобы в этом построении возможно полнее объяснялись все факты обеих групп экспериментов. Построены две такие аппроксимации.

Первая —
$$\varphi_1 = \Phi_{11} - \Phi_{12}x, \quad \varphi_2 = 0; \tag{6}$$

вторая —
$$\varphi_1 = (\Phi_{22} - \Phi_{21})x, \quad \varphi_2 = 0. \tag{7}$$

Здесь Φ_{ij} — функционалы вида

$$\Phi_{ij} = a_{ij}\int_{\nu_1}^{\nu_2} I(\nu)\,\sigma_j(\nu)\,d\nu, \tag{8}$$

где a_{ij} — константы; $\sigma_1(\nu)$ — функция, которая в первом приближении равна нулю всюду, кроме узкого участка в красной области спектра, и имеет максимум при $\lambda = 660$ *ммк*; $\sigma_2(\nu)$ — функция, которая равна нулю всюду, кроме узкого участка в ближней инфракрасной области спектра, и имеет максимум при $\lambda = 735$ *ммк*. Эти две аппроксимации связаны с двумя возможными реализациями (в рамках модели) периодической чувствительности объекта к воздействию различных спектральных областей.

1. Концентрация пигмента колеблется во времени; пигмент представляет собой «деталь» «биологических часов» — реализовано в аппроксимации (6).

2. Пигмент (или результат его трансформации) представляет собой внешний фактор по отношению к механизму «часов», он взаимодействует с периодически меняющейся (когда «часы» идут) компонентой, входящей в состав механизма «часов» — реализовано в аппроксимации (7).

С учетом сделанных аппроксимаций получаем два варианта модели «биологических часов» высших растений, находящихся в условиях нормальной смены дня и ночи:

$$\frac{dx}{dt} = k_1x - k_2'xy + A_{11} - A_{12}x,$$
$$\frac{dy}{dt} = k_2xy - k_3'y + k_4x \qquad (9)$$

и

$$\frac{dx}{dt} = k_1x - k_2'xy - (A_{21} - A_{22})\,x,$$
$$\frac{dy}{dt} = k_2xy - k_3'y + k_4x. \qquad (10)$$

Здесь $A_{ij} = A_{ij}(t)$ — П-образные функции времени — такие, что

$$A_{ij} = 0 \quad \text{при} \quad 0 \leqslant t \leqslant \tau,$$
$$A_{ij} = \Phi_{ij} \quad \text{при} \quad \tau < t < T,$$

где T — период внешнего светового воздействия (сутки).

Модели (9) и (10) исследовались аналитически. Были выяснены условия, при которых возникают колебания; показано, что эти колебания являются при постоянном уровне светового воздействия затухающими; исследован характер сдвига фазы колебаний в ответ на импульсное световое воздействие; рассмотрено влияние на характер колебаний облучения красным светом и ближней инфракрасной радиацией; изучено действие периодического температурного режима (такой режим реализуется в модели тем, что коэффициенты k_2, k_2', k_4 становятся П-образными функциями времени). Действие различных световых (периодических и постоянных) режимов исследовалось также на электронном аналоге (совместно с Г. И. Юзефовичем).

В результате построения и исследования модели выполнена программа, сформулированная при постановке задачи.

Показано, что модельные схемы, реализованные в виде нелинейных систем (9) и (10), описывают следующие основные свойства «биологических часов» высших растений из приведенной выше сводки: 1—6, 8—13, 15, 19, 20, 21 и не противоречат свойствам 14, 16,

17, 18. Что касается весьма важного свойства 7, представляющего собой, по сути дела, целый набор свойств, то здесь система (10) оказывается более адекватной моделируемому объекту; модель (9) находится в противоречии со свойством 7. Следовательно, предпочтение следует отдать модели (10). Таким образом, система (10) моделирует основные свойства «биологических часов» высших растений. В рамках модели предложен единый механизм, описывающий то, что качественно ясно из общих соображений: сам факт наличия периодического процесса и специфика действия различных спектральных областей света должны быть связаны воедино. Здесь не входят в противоречие данные по превращениям фитохрома [6, 7, 9] и по периодическому изменению чувствительности механизма фотопериодической реакции к внешнему воздействию в постоянных условиях освещения [12, 15].

В рамках модельных построений с единой точки зрения находят объяснение различные эксперименты с температурными и световыми воздействиями на ритмику, в частности объясняются известные опыты Лерхера [13].

На основании анализа модели сконструированы эксперименты с «биологическими часами» растений. Приведем в заключение некоторые из этих экспериментов.

1. Как известно, «биологические часы» обладают специальным свойством, проявляющимся при сдвиге фазы колебаний, затухающих в темноте, в ответ на импульсное световое воздействие. Именно, существует точка, для которой импульс, будучи применен до нее, сдвигает фазу колебаний вперед, а будучи применен после нее, сдвигает фазу назад. Эта экспериментально найденная точка называется «0 часов» [10]. Модельная система обладает подобным свойством. Предсказывается, что кроме одной известной точки «0 часов» должна быть обнаружена вторая аналогичная точка, сдвинутая относительно первой примерно на π.

2. При действии на колебания, затухающие в постоянной темноте, однократного облучения (в течение 1—2 часов) ближней инфракрасной радиацией должен иметь место сдвиг фазы колебаний. Направление сдвига должно быть противоположно тому, которое имело бы место, если бы облучение в тот же момент производилось красным светом.

3. Величина Q_0 у одного и того же объекта в постоянной темноте и на непрерывном свету различна.

4. Стабильность затухающих колебаний по частоте должна быть выше для тех растений и колебательных процессов, которым присуще более медленное затухание.

5. Величина затухания в постоянных условиях освещения должна быть различна при разных температурах.

6. При замене водорода дейтерием в клетках помещенной в тяжелую воду водоросли Euglena должна иметь место одна из двух закономерностей, связывающих период «часов» в нормальных

условиях T_H с периодом «часов» в условиях этого эксперимента T_D:

$$1)\ T_D \approx T_H \frac{v_H}{v_D},$$

$$2)\ T_D \approx T_H \sqrt{\frac{v_H}{v_D}},$$

где $\frac{v_H}{v_D}$ — отношение средней скорости переноса через клеточные мембраны нормальных соединений, содержащих водород, к скорости переноса дейтерий замещенных соединений.

7. При постановке задачи говорилось о том, что на основании имеющихся фактов нельзя сделать выбор между двумя гипотезами о механизме «биологических часов» растений: нельзя сказать, является ли этот механизм автоколебательной («идущие часы») или диссипативной системой с затухающими колебаниями («стоящие часы»). Рассмотрим эксперимент, результат которого может быть истолкован в пользу одного из этих двух утверждений (априори неизвестно, в пользу какого именно). Дождемся полного затухания ритмики какого-либо процесса в темноте, предварительно отметив для этого процесса точку «0 часов». Зная величину свободного периода, будем, начиная от еще имевших место колебаний, вести отсчет времени, так что нам будет известно, какую фазу имела бы система в каждый данный момент, если бы колебания еще продолжались. Затем произведем в разное время однократные световые воздействия. Пусть в одном опыте однократное освещение в течение 1—2 часов применено до наступления гипотетической точки «0 часов» по нашему отсчету времени, а в другом опыте — после наступления этой точки. Возможны следующие результаты. Если часы все время шли и были лишь оторваны от наблюдаемых процессов, ритмика которых вследствие этого прекратилась, то световое облучение (восстанавливающее эту связь, в результате чего снова появляется ритмика наблюдаемых нами процессов), воздействуя на сами «часы», сдвинет их фазу, причем в первом и втором опытах сдвиг произойдет в разных направлениях. При этом фаза колебаний, которую мы будем наблюдать после световых воздействий в первом и втором опытах, различна, так как она определяется кроме времени воздействия еще одним фактором, действующим в этих опытах в разных направлениях — фазой незатухающих колебаний «идущих» «биологических часов». Если прекращение наблюдаемой ритмики есть следствие остановки самих «часов», то в первом и втором опытах после однократного светового воздействия будут иметь место одинаковые по фазе (все время фаза отсчитывается относительно момента начала воздействия) колебания, так как в этом случае фаза полностью определяется моментом начала воздействия.

Отметим, что при помощи построенной модели весь комплекс явлений, связанных с суточной ритмикой физиологических процессов, может быть удобно введен в рассмотрение при изучении различных сложных проблем, в частности проблемы фотопериодизма.

* * *

Пользуюсь случаем выразить глубокую признательность Б. С. Мошкову, С. Л. Пумпянской, Г. И. Юзефовичу, В. П. Козлову за полезные советы и обсуждения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бюннинг Э.* Ритмы физиологических процессов. ИЛ, 1961.
2. *Пасынский А. Г.* Биофизическая химия, Изд-во АН СССР, 1963.
3. *Сб.* «Биологические часы», изд-во «Мир», 1964.
4. *Фукшанский Л. Я.* Биофизика, 1966, 11, 374.
5. *Bailland L.* Biol. Med., 1964, 53, 237.
6. *Borthwick H. A.*, *Cathey H. M.* Bot. Gaz., 1962, 123, 155.
7. *Borthwick H. A.*, *Hendricks S. B.*, Handbuch der Pflazenphysiologie. Bd. 16. Berlin — Göttingen — Heidelberg, 1961, S. 299.
8. *Boyer V.* Bull. Ecole nat. super. agron. Nancy, 1964, 6, 5.
9. *Butler W. L.*, *Lane H. C.* Plant Physiol., 1965, 40, 13.
10. *Bünning E.*, *Zimner R.* Planta, 1962, 59, 1.
11. *Carpenter B. H.*, *Hamner K. C.* Plant Physiol., 1963, 38, 698.
12. *Hamner K. C.*, *Takimoto A.* Amer. Naturalist, 1964, 158, 295.
13. *Lörcher L.* Z. Bot., 1958, 46, 161.
14. *Mohr H.* Naturwiss. Rundschau, 1965, 3, 101.
15. *Nanda K. K.*, *Hamner K. C.* Planta, 1959, 53, 45.
16. «Photophysiology», v. 1. General principles. action of light on plants. N.Y.— L., 1964.
17. *Siegelman H. W.*, *Firer E. M.* Biochemistry, 1964, 3, 184.
18. *Siegelman H. W.*, *Hendricks S. B.* Advances Enzymol., 1964, 26, 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

А. М. Молчанов. Может возникнуть впечатление, что построена единственно возможная или лучшая модель «биологических часов». Между тем это далеко не так — в самом главном пункте модель совершенно произвольна. За основу взята известная система Вольтерра́ и к ней дописаны слагаемые. Существует немало других моделей колебательной химической кинетики. Остается совершенно неизученным вопрос о правильности выбора модели.

Представляются необоснованными утверждения типа — «изучено действие периодического температурного режима». Так как на самом деле изучена роль разрывности коэффициентов в математической модели.

Дальнейшие выводы основаны на отождествлении влияния температуры на «биологические часы» с влиянием некоторых коэффициентов в уравнениях на математическую модель. Законность такого отождествления сомнительна, но именно на нем основаны выводы автора.

Д. С. Чернавский. Действительно, единой и окончательной математической модели биологических часов в работе Л. Я. Фукшанского не предложено. Однако, как мне кажется, цель работы заключается не в этом; указание на некоторую аналогию между биологическими часами и поведением рассматриваемой нелинейной системы мне представляется полезным.

К ИССЛЕДОВАНИЮ НЕКОТОРЫХ НЕЛИНЕЙНЫХ СИСТЕМ

Л. Я. ФУКШАНСКИЙ, Г. И. ЮЗЕФОВИЧ, В. А. ЯНГАРБЕР

Агрофизический институт, Ленинград

Важность изучения временно́й организации в биологических объектах и лежащих в ее основе периодических процессов общеизвестна [3]. Исследование периодических биологических явлений часто сводится к исследованию систем обыкновенных дифференциальных уравнений с учетом ограничений, связанных со спецификой биологических задач (требование положительности переменных величин, например).

При этом возникают задачи, связанные с существованием периодических решений и вычислением периода колебаний в системах автономных дифференциальных уравнений с полиномиальными правыми частями.

1. Рассмотрим частный случай такой системы:

$$\frac{dx}{dt} = a_{11}x + a_{12}y + b_1xy \equiv P(x, y), \quad (1)$$

$$\frac{dy}{dt} = a_{21}x + a_{22}y + b_2xy \equiv Q(x, y).$$

Эта система является некоторым обобщением известной системы Вольтерра́ [7], а также аналогичной системы для двух автокаталитических реакций, впервые, по-видимому, исследованной в работе [6]. Уравнения вида (1) могут описывать, в частности, кинетику ферментативных реакций. Так, например, система, описывающая кинетику действия каталазы [5],

$$\frac{dp}{dt} = -k_3p + k_1ex - (k_1 + k_2)px,$$

$$\frac{dx}{dt} = k_3p - k_1ex + (k_1 - k_2)px$$

является частным случаем (1) при $a_{11} = -k_3$; $a_{12} = k_1e$; $b_1 = -(k_1 + k_2)$; $a_{21} = k_3$; $a_{22} = -k_1e$; $b_2 = k_1 - k_2$.
Будем искать необходимые условия наличия у системы (1) замкнутых фазовых траекторий, целиком лежащих в первом квадранте $\bar{k} = \{x \geqslant 0, y \geqslant 0\}$, т. е. периодических решений с положительными компонентами. Обозначим $K = \bar{K} \setminus \{x = 0\} U\{y = 0\}$.

Необходимым условием существования замкнутой траектории в $\bar{K}$ является наличие особой точки $M_0(x_0, y_0)$ системы (1) такой, что $M_0 \in K$. Нетрудно получить выражение для координат точки M_0, если $M_0 \neq (0, 0)$

$$x_0 = \frac{a_{21}b_1 - a_{11}b_2}{\Delta}, \quad y_0 = \frac{a_{12}b_2 - a_{22}b_1}{\Delta}, \quad (2)$$

где $\Delta = a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21}$.

Как известно [1], индекс Пуанкаре j этой особой точки должен равняться $+1$. Так как $j = \text{sign}\ \widetilde{\Delta}$, где $\widetilde{\Delta}$ — определитель линейной части системы, полученной из (1) сдвигом начала координат в точку (2), то мы имеем $\widetilde{\Delta} > 0$. С другой стороны, легко проверить, что $\widetilde{\Delta} = -\Delta$.

Таким образом, необходимым условием замкнутости траекторий на фазовой плоскости является

$$\Delta < 0. \tag{3}$$

Кроме того, из требования неотрицательности решений вытекает, что $M_0 \in K$, т. е. $x_0 > 0$ и $y_0 > 0$. В силу (2) и (3) это означает

$$\begin{aligned} &a_{21}b_1 - a_{11}b_2 < 0, \\ &a_{12}b_2 - a_{22}b_1 < 0. \end{aligned} \tag{4}$$

Условие (4) тем самым является необходимым условием неотрицательности периодических режимов у системы (1).

Отметим, между прочим, что если $\Delta = 0$, то либо (0,0) является единственной точкой системы (1) с индексом, равным нулю, либо, если, кроме (0,0), есть еще особые точки, то система (1) консервативна и ее общим интегралом является семейство прямых $y = -\frac{a_{21}}{a_{11}}x + C$. В обоих этих случаях нет положительных периодических режимов.

Если $\Delta \neq 0$, то у системы (1) всего две особые точки — M_0 и (0,0), причем $j(M_0) = -j[(0,0)]$. Последнее означает, что начало координат является особой точкой типа седло, если система (1) обладает положительными периодическими решениями. Рассмотрим функцию

$$\frac{\partial P}{\partial x} + \frac{\partial Q}{\partial y} = \text{Sp}A + b_2x + b_1y,$$

где A — матрица, составленная из коэффициентов линейной части системы (1)

$$A = \begin{vmatrix} a_{11}a_{12} \\ a_{21}a_{22} \end{vmatrix}.$$

Знакопостоянство написанной функции в $\overline{K}$ означает отсутствие в $\overline{K}$ замкнутых траекторий (критерий Бендиксона). Поэтому в нашем случае прямая $\text{Sp}A + b_2x + b_1y = 0$ должна иметь общие точки с K. Это возможно лишь при $b_1b_2 < 0$ или при $b_1\text{Sp}A < 0$; $b_1b_2 > 0$. Таким образом получено еще одно необходимое условие неотрицательности периодических режимов у системы (1)

$$b_1b_2 < 0 \text{ или } b_1\text{Sp}A < 0 \text{ и одновременно } b_1b_2 > 0. \tag{5}$$

Рассмотрим функцию $B(x, y) = \frac{1}{xy}$. Очевидно

$$\frac{\partial (B(x, y) P(x, y))}{\partial x} + \frac{\partial (B(x, y) Q(x, y))}{\partial y} = -\frac{a_{12}}{x^2} - \frac{a_{21}}{y^2}.$$

Знакопостоянство написанной функции влечет отсутствие замкнутых фазовых траекторий в любой области $K_\varepsilon = \{x \geqslant \varepsilon, y \geqslant \varepsilon; \varepsilon > 0\}$ (критерий Дюлака). Следовательно, условие

$$a_{12}a_{21} < 0 \tag{6}$$

является необходимым для того, чтобы периодические решения системы (1) были строго положительными. Заметим, что критерий Дюлака не выполнен еще и при $a_{12} = a_{21} = 0$. Этот случай соответствует системе Вольтерра́ и будет рассмотрен особо. Выполнимость в K_ε критерия Дюлака не исключает возможности наличия замкнутых фазовых траекторий, для которых при каких-то t $y(t)$ или $x(t)$ равны нулю, т. е. траекторий, достигающих координатных осей. Если траектория $l(x, y) = 0$ достигает оси x и не выходит за пределы $\overline{K}$, то в точках $y = 0$ имеем $\frac{dy}{dx} = 0$, так как $P(x, y)$ и $Q(x, y)$ аналитичны по x и y и поэтому $l(x, y) = 0$ имеет плавно изменяющуюся касательную.

Начало координат, будучи состоянием равновесия типа седло, не может лежать на траектории $l(x, y) = 0$. Поэтому

$$\left.\frac{dy}{dx}\right|_{y=0} = \frac{a_{21}}{a_{11}} = 0,$$

откуда $a_{21} = 0$.

Пусть $M_1(x_1, 0)$ — точка первого касания кривой $l(x, y) = 0$ с осью x $(x_1 > 0)$. Так как прямая $x = \exp a_{11}(t - t_0) + x_1 - 1$, $y = 0$ (*) при $t > t_0$ (t_0 — величина параметра t, соответствующего точке M_1 на кривой $l(x, y) = 0$) является решением системы (1), то в силу теоремы единственности, которая здесь имеет место, $l(x, y) = 0$ совпадает со (*) при $t \geqslant t_0$. Решение (*) есть полупрямая $x_1 \leqslant x < \infty$ или отрезок $0 < x \leqslant x_1$ в зависимости от знака a_{11}. Значит, $l(x, y) = 0$ не замкнута и, следовательно, не соответствует периодическому режиму.

Эти рассуждения теряют силу, если $a_{11} = 0$. Но тогда имеется общий интеграл системы (1) $y = \alpha x + \beta \ln |\gamma x + \delta|$ ($\alpha, \beta, \gamma, \delta$ — постоянные), который указывает на то, что у системы (I) замкнутые траектории отсутствуют. Аналогично доказывается невозможность касания замкнутой траекторией оси y.

Рассмотрим особо случай $a_{12} = a_{21} = 0$. В силу условия (3) получим $a_{11}a_{22} < 0$. В силу условия (4) $a_{11}b_2 > 0$ и $a_{22}b_1 > 0$. Из последних двух неравенств следует $b_1b_2 < 0$, так что условие (5) выполнено. Система (1) является тогда системой Вольтерра́, и точка M_0 является центром. Итак, в случае $a_{12} = a_{21} = 0$ необходимым и достаточным условием наличия положительных периоди-

ческих решений у системы (1) является то, что система (1) есть система Вольтерра́.

Рассмотрим подробнее случай, когда имеет место (6). Без ограничения общности можно считать $a_{12} > 0$, $a_{21} < 0$ (противоположный случай сводится к этому переобозначением x на y и наоборот). Совмещая условия (3), (4), (5) и (6), получим следующие 4 варианта, которые только и возможны при наличии у системы (1) положительных периодических решений

$$\begin{matrix} b_1 > 0 & a_{11} < 0 \\ b_2 \geqslant 0 & a_{22} > 0 \end{matrix} \quad \frac{b_1}{b_2} > \frac{a_{11}}{a_{21}} > \frac{a_{12}}{a_{22}}, \quad -a_{11} > a_{22}; \tag{7}$$

$$\begin{matrix} b_1 \leqslant 0 & a_{11} < 0 \\ b_2 < 0 & a_{22} > 0 \end{matrix} \quad \frac{b_1}{b_2} < \frac{a_{12}}{a_{22}} < \frac{a_{11}}{a_{21}}, \quad -a_{11} < a_{22}; \tag{8}$$

$$\begin{matrix} b_1 < 0 & a_{11} > 0 \\ b_2 > 0 & a_{22} < 0 \end{matrix} \quad \frac{a_{12}}{a_{22}} < \frac{b_1}{b_2} < \frac{a_{11}}{a_{21}}; \tag{9}$$

$$\begin{matrix} b_1 \geqslant 0 & a_{11} < 0 \\ b_2 \leqslant 0 & a_{22} > 0 \end{matrix} \quad a_{11}a_{22} < a_{12}a_{21}, \quad |b_1| + |b_2| > 0. \tag{10}$$

Заметим, что случай, разобранный особо ($a_{12} = a_{21} = 0$) и приводящий к системе Вольтерра́, содержится в условиях (9) и (10), так что условия (7) — (10) полностью охватывают все случаи колебаний. Кроме того, можно показать, что классы (7) — (10) не пусты в том смысле, что для каждого из случаев (7) — (10) можно указать конкретную систему и начальные условия, которые описывают строго положительный периодический режим. Относительно условий (9) и (10) это очевидно, так как в этих классах содержится система Вольтерра́. Что касается неравенств (7) и (8), то исследование неравенства (7) до некоторой степени аналогично исследованию неравенства (8). Действительно, замена x на $-x$ и y на $-y$ приводит систему вида (8) к виду (7). Условие $\frac{b_1}{b_2} < \frac{a_{12}}{a_{22}}$, $-a_{11} > a_{22}$ в случае (7) является необходимым для существования строго отрицательного периодического режима (соответственно принадлежности стационарного состояния M_0 третьему квадранту $x_0 < 0$, $y_0 < 0$). Следовательно, если будет показана возможность периодического режима, достаточно близкого к M_0 для случая (7), то это будет означать возможность положительного периодического режима либо в случае (7) ($M_0 \in K$), либо в случае (8)(M_0 лежит в третьем квадранте).

Для этой цели сделаем линейную замену переменных x и y так, чтобы начало координат перешло в точку M_0. Как уже указывалось, тогда новый определитель линейной части $\widetilde{\Delta}$ равен $-\Delta$ и, следовательно, положителен. Легко также видеть, что

$$\sigma \equiv \tilde{a}_{11} + \tilde{a}_{22} = -a_{12}\frac{y_0}{x_0} - a_{21}\frac{x_0}{y_0},$$

где $\tilde{a}_{11}$ и $\tilde{a}_{22}$ — соответствующие коэффициенты преобразованной системы.

Введем параметр $\lambda = \frac{b_1}{b_2}$. Тогда $\sigma = \sigma(\lambda)$ и

$$\frac{d\sigma}{d\lambda} = \left(a_{12}\frac{y_0^2}{x_0^2} - a_{21}\right)\frac{\Delta}{(a_{21}\lambda - a_{11})^2}. \tag{11}$$

Отметим, что корень λ_0 уравнения $\sigma(\lambda) = 0$ удовлетворяет неравенству

$$\lambda_0 > \frac{a_{11}}{a_{21}} \tag{12}$$

в случае (7). Поэтому существует такое $\varepsilon > 0$, что если b_1 и b_2 таковы, что $\lambda = \lambda_0 \pm \varepsilon$, то λ удовлетворяет неравенству (12) и тем самым условия (7) не нарушены. Для упрощения выкладок примем $a_{12} = -a_{21}$. Используя методику и обозначения [1] (гл. VI § 4 и 5), несложными вычислениями получим

$$\alpha_3(\lambda) \equiv u_3(2\pi) = \pi a_{12}(-\Delta)^{3/2}[-b_2^2\Delta - 2a_{12}b_2(a_{22}b_1 - a_{12}b_2) - (a_{22}b_1 - a_{12}b_2)^2] = -\pi a_{12}a_{22}b_2^2(a_{11} + a_{22}\lambda^2)(-\Delta)^{3/2}. \tag{13}$$

Если $\alpha_3(\lambda_0) < 0$, то в силу (11) при $\frac{a_{11}}{a_{21}} < \lambda < \lambda_0$ точка M_0 является неустойчивым фокусом, содержащимся внутри устойчивого предельного цикла, причем если $\lambda \to \lambda_0$, то этот цикл стягивается к точке M_0. Таким образом, если разность $\lambda_0 - \lambda$ мала, то мал и диаметр предельного цикла, и, следовательно, цикл целиком содержится в K.

Приведенные рассуждения показывают, что в классе систем, удовлетворяющих условиям (7), существуют системы, которые при определенных начальных условиях имеют положительные периодические решения. Как уже указывалось, для случая условий (8) справедливо такое же утверждение. Непустота классов (7) и (8), таким образом, доказана.

Некоторым обобщением рассмотренной задачи является задача об отыскании необходимых условий периодичности и положительности решений системы

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= a_{11}x + a_{12}y + b_1xy + c_1, \\ \frac{dy}{dt} &= a_{21}x + a_{22}y + b_2xy + c_2. \end{aligned} \tag{13a}$$

Из условия существования циклов, целиком лежащих в K, следует существование положительного решения системы

$$\begin{aligned} a_{11}x + a_{12}y + b_1xy + c_1 &= 0, \\ a_{21}x + a_{22}y + b_2xy + c_2 &= 0. \end{aligned}$$

Если (x_0, y_0)— одно из таких решений, то замена x на $x + x_0$ и y на $y + y_0$ приводит систему (13а) к системе (1), для которой начало координат есть точка покоя с индексом Пуанкаре, равным $+1$

Необходимым условием наличия колебаний вокруг начала координат у системы (13а) является, как и выше, положительность определителя линейной части (13а), т. е.

$$\det A_1 = \det A + x_0 \begin{vmatrix} a_{11} b_1 \\ a_{21} b_2 \end{vmatrix} + y_0 \begin{vmatrix} b_1 a_{12} \\ b_2 a_{22} \end{vmatrix} > 0 .$$

Вторым необходимым условием наличия колебаний вокруг начала координат является $b_1 b_2 < 0$ или $b_1 b_2 > 0$ и одновременно $b_i \mathrm{Sp} A < 0$, которое следует из критерия Бендиксона ($i = 1, 2$).

Надо отметить разницу между постановкой задачи в случае системы (1) и в случае системы, получающейся из системы (13а) при сдвиге точки (x_0, y_0) в $(0,0)$. В последнем случае следует искать ограниченные, точнее, лежащие в прямоугольнике $0 \leqslant x \leqslant x_0$, $0 \leqslant y \leqslant y_0$, решения. Заметим попутно, что система (13а) в случае $\det A \neq 0$ имеет конечное число решений, что позволяет рассмотреть их отдельно каждое.

Полученные необходимые условия позволяют легко установить случаи, когда в системе вида (1) положительные периодические режимы невозможны.

Если требовать, чтобы любая траектория, построенная по положительным начальным данным ($x(0) > 0$, $y(\theta) > 0$), оставалась в $\overline{K}$, то, кроме рассмотренного случая касания границы $\overline{K}$, возможен еще и случай асимптотического приближения к границе. В этом случае $\lim\limits_{y \to 0} \frac{dy}{dx} = 0$, откуда следует, что при $x = 0$ выполнено условие $a_{21} = 0$ (если $a_{11} \neq 0$). Пусть $a_{11} = 0$, тогда

$$\frac{dy}{dx} = \frac{a_{21}x + (a_{22} + b_2 x)\, y}{y\, (a_{12} + b_1 x)}$$

и из $\lim\limits_{y \to 0} \frac{dy}{dx} = 0$ следует с необходимостью, что $a_{21} = 0$.

Так как начальные данные можно выбирать в любой близости от границы $\overline{K}$, то условие $a_{21} = 0$ является необходимым для того, чтобы любая траектория, построенная по положительным начальным данным, оставалась в $\overline{K}$. Аналогично приходим к равенству $a_{12} = 0$. Следова тельно, указанным свойством могут обладать только системы вида

$$\frac{dx}{dt} = a_{11}x + b_1 xy , \qquad \frac{dy}{dt} = a_{22}y + b_2 xy . \tag{14}$$

Если принять во внимание условия (9) и (10), примененные к системе (14), то видно, что в классе систем (1) единственными систе-

мами, имеющими периодические решения и остающимися в первом квадранте при любых положительных начальных условиях, являются системы Вольтерра́.

2. Пусть имеется автономная система дифференциальных уравнений с полиномиальными правыми частями

$$\begin{aligned} \dot{x} &= P(x,\ y,\ \ldots), \\ \dot{y} &= Q(x,\ y,\ \ldots), \\ &\ldots\ldots\ldots\ldots \end{aligned} \tag{15}$$

Пусть известно, что существует колебательное решение системы (15). Будем искать период колебаний.

Правые части системы (15) непрерывны и удовлетворяют условию Липшица по всем переменным в некоторой ограниченной области C. По теореме Пикара точные решения (15) для всех переменных в области F (G) получаются как пределы последовательностей $x_0,\ x_1, \ldots,\ x_n, \ldots$
где

$$x_n(t) = x_0 + \int_0^t P\,[x_{n-1}(t),\ y_{n-1}(t),\ \ldots]\,dt\,, \tag{16}$$

$x_0 = x\,(0)$; аналогично для всех переменных.

Пусть имеется n-е приближение для переменной x. Оно может быть представлено в виде полинома по t степени N_n, где $N_n > n$ (для линейной системы $n = N_n$):

$$x_n(t) = a_0 + a_1 t + \frac{1}{2} a_2 t^2 + \ldots + \\ + \frac{1}{n} a_n t^n + \ldots + \frac{1}{N_n} a_{N_n} t^{N_n}\,, \tag{17}$$

$$\dot{x}_n(t) = a_1 + a_2 t + a_3 t^2 + \ldots + a_n t^{n-1} + \ldots + a_{N_n} t^{N_n - 1}\,. \tag{17a}$$

Предположим, что нам известны n первых коэффициентов полинома (17а), а также известно, что корни полинома действительные и различные. Будем искать приближенное значение периода колебаний функции, приближаемой полиномами (17) как разность между корнями полинома (17а). В частности, если известно, что функция один раз за период достигает максимума и минимума, то период определяется как разность между i-м и $(i+2)$-м корнями полинома (17а). Будем искать корни методом Лобачевского [2]. Выполняя процедуру квадрирования $b_i = a_i^2 - 2a_{i-1}a_{i+1} + \ldots$, будем разыскивать только коэффициенты b_i преобразованного уравнения, для которых $i \leqslant m$, где $m = \frac{n-1}{2}$, если n— нечетное, или $m = \frac{n}{2} - 1$, если n — четное.

Чтобы эффективно использовать метод Лобачевского, иногда приходится повторять процедуру квадрирования несколько раз. При указанном выборе m эти повторения могут оказаться невозможными из-за того, что мало n. Предположим поэтому, что n выбрано настолько большим, что квадрирование можно будет выполнить нужное число раз.

Все вышесказанное имеет смысл, если мы владеем методом отыскания n первых коэффициентов n-го приближения по Пикару решения системы вида (15). Изложим такой метод, взяв для определенности и простоты систему из двух уравнений с правыми частями в виде квадратичной формы

$$\begin{aligned} \dot{x} &= k_{11}x + k_{12}y + k_{13}xy + k_{14}x^2 + k_{15}y^2; \\ \dot{y} &= k_{21}x + k_{22}y + k_{23}xy + k_{24}x^2 + k_{25}y^2; \\ & x(0) = x_0;\ y(0) = y_0. \end{aligned} \tag{18}$$

Обозначим $P(x_0, y_0) = P_0$, $Q(x_0, y_0) = Q_0$. Введем дистрибутивную (однородную и аддитивную) операцию D и обозначим

$$Dx_0 = P_0;\ Dy_0 = Q_0;\ D^0 = 1. \tag{19}$$

Положим $D(x_0y_0) = x_0Dy_0 + y_0Dx_0$. (20)

Можно доказать, что для n-х приближений решений системы (18) справедливы следующие выражения:

$$\begin{aligned} x_n(t) &= x_0 + \sum_{k=0}^{n-1} D^k(P_0)\frac{t^{k+1}}{(k+1)!} + \sum_{k=n+1}^{N_n} S_k^{(n)}t^k, \\ y_n(t) &= y_0 + \sum_{k=0}^{n-1} D^k(Q_0)\frac{t^{k+1}}{(k+1)!} + \sum_{k=n+1}^{N_n} T_k^{(n)}t^k, \end{aligned} \tag{21}$$

где $S_k^{(n)}$, $T_k^{(n)}$ — неизвестные постоянные коэффициенты, $N_n = 2N_{n-1} + 1$, $N_1 = 1$. Коэффициенты D^kP_0, D^kQ_0 определяются следующими рекуррентными соотношениями (22):

$$\begin{aligned} D^kP_0 &= D^k(k_{11}x_0) + D^k(k_{12}y_0) + D^k(k_{13}x_0y_0) + \\ &\quad + D^k(k_{14}x_0^2) + D^k(k_{15}y_0^2); \\ D^kQ_0 &= D^k(k_{21}x_0) + D^k(k_{22}y_0) + D^k(k_{23}x_0y_0) + \\ &\quad + D^k(k_{24}x_0^2) + D^k(k_{25}y_0^2) \end{aligned}$$

или

$$\begin{aligned} D^kP_0 &= k_{11}D^{k-1}P_0 + k_{12}D^{k-1}Q_0 + k_{13}\Big[y_0D^{k-1}P_0 + \sum_{i=1}^{k-1} C_k^iD^{k-i-1} \times \\ &\times (P_0)D^{i-1}Q_0 + x_0D^{k-1}Q_0\Big] + k_{14}\Big[2x_0D^{k-1}P_0 + \sum_{i=1}^{k-1} C_k^iD^{k-i-1} \times \end{aligned}$$

$$\times (P_0) D^{i-1} P_0 \Big] + k_{15} \Big[2y_0 D^{k-1} Q_0 + \sum_{i=1}^{k-1} C_k^i D^{k-i-1} (Q_0) D^{i-1} Q_0 \Big];$$

$$D^k Q_0 = k_{21} D^{k-1} P_0 + k_{22} D^{k-1} Q_0 +$$
$$+ k_{23} \Big[y_0 D^{k-1} P_0 + \sum_{i=1}^{k-1} C_k^i D^{k-i-1} (P_0) D^{i-1} Q_0 + x_0 D^{k-1} Q_0 \Big] +$$
$$+ k_{24} \Big[2x_0 D^{k-1} P_0 + \sum_{i=1}^{k-1} C_k^i D^{k-i-1} (P_0) D^{i-1} P_0 \Big] + \qquad (22)$$
$$+ k_{25} \Big[2y_0 D^{k-1} Q_0 + \sum_{i=1}^{k-1} C_k^i D^{k-i-1} (Q_0) D^{i-1} Q_0 \Big].$$

Для иллюстрации рассмотрим систему, описывающую две связанные реакции с размножением частиц [7]:

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= -k_1 x_1 + 2k_2 x_2 - k_3 x_1 x_3 \equiv P(x_i), \\ \dot{x}_2 &= k_1 x_1 - k_2 x_2 \equiv Q(x_i), \\ \dot{x}_3 &= -k_3 x_1 x_3 + 2k_4 x_4 - k_5 x_3 \equiv L(x_i), \\ \dot{x}_4 &= k_3 x_1 x_3 - k_4 x_4 \equiv M(x_i). \end{aligned} \qquad (23)$$

В работе [4] решением на вычислительной машине показано, что x_1 имеет колебательный характер. Алгоритм нахождения операций D^k для переменной x_1 из системы (23) имеет следующий вид:

$$D^k P_0 = -k_1 D^{k-1} P_0 + 2k_2 D^{k-1} Q_0 - k_3 [x_{30} D^{k-1} P_0 +$$
$$+ \sum_{i=1}^{k-1} C_k^i D^{k-i-1} (P_0) D^{i-1} L_0 + x_{10} D^{k-1} L_0],$$

где x_{10}, x_{30} — начальные условия.

Таким образом, вычисление периода колебаний по предлагаемому методу состоит из двух этапов. Сначала отыскиваются операции над правыми частями уравнений системы и строится соответствующий полином (21). Затем методом Лобачевского находятся корни полинома и отыскивается период как разность соответствующих корней. Оба этапа вычислений довольно громоздки, однако состоят из рекуррентных операций, которые легко запрограммировать для вычисления на ЦВМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Андронов А. А., Витт А. А., Хайкин С. Э.* Теория колебаний. Физматгиз, 1959.
2. *Березин И. С., Жидков Н. П.* Методы вычислений, т. 2. Физматгиз, 1959.
3. Сб. «Биологические часы». Изд-во «Мир», 1964.
4. *Корзухин М. Д., Жаботинский А. М.* Сб. «Молекулярная биофизика». Изд-во «Наука», 1965. 52.

5. *Chance B., Greenstein D., Higgins J., Yang C.* Arch. Biochem. and Biophys., 1952, 37, 322.
6. *Lotka A. J.* J. Amer. Chem. Soc., 1920, 42, 1595.
7. *Volterrá V.* Leçons sur la théorie mathématique de la lutte pour la vie. Paris, 1931.

ОБСУЖДЕНИЕ

М. Д. Корзухин. Переменные в уравнениях

$$\dot{x}_1 = k_1x_1 - k_0x_1x_2 - k_3x_2, \qquad (1)$$
$$\dot{x}_2 = k_0x_1x_2 - k_2x_2,$$

рассмотренных Фукшанским и его соавторами, не поддаются отождествлению с концентрациями, так как могут принимать отрицательные значения.

Рассмотрим систему

$$\dot{x}_1 = k_1x_1 - k_0x_1x_2 - \frac{1}{\varepsilon}x_1x_3, \qquad (2)$$
$$\dot{x}_2 = k_0x_1x_2 - k_2x_2,$$
$$\dot{x}_3 = -\frac{1}{\varepsilon}x_1x_3 + k_3x_2.$$

Переменные в этой системе всегда остаются внутри положительного октанта, а при $\varepsilon \to 0$ система (2) переходит в систему (1). Если в системе (1) существует предельный цикл, целиком лежащий в положительном квадранте, то система (2) также имеет предельный цикл, близкий к предельному циклу системы (1) (см. настоящий сборник, стр. 231).

КОЛЕБАНИЯ ЧИСЛЕННОСТИ ПОПУЛЯЦИЙ ЖИВОТНЫХ

Б. Я. ВИЛЕНКИН

Биолого-почвенный факультет МГУ

Еще в прошлом веке Ферхюльстом было использовано так называемое логистическое уравнение роста популяции

$$\frac{dN}{dt} = rN\frac{k-N}{k}.$$

В этом уравнении принимается, что скорость прироста снижается при стремлении численности N к предельному значению k[1].

[1] В природе и почти всегда в эксперименте скорость прироста снижается по мере увеличения численности популяции. Простейшая гипотеза, объясняющая это снижение скорости прироста, предполагает, что ресурсы конкретной среды ограничены и способны поддержать существование определенного числа особей. Ряд экспериментаторов считает, что при культивировании

Первые наблюдения Пёрля [16, 17] подтвердили как будто пригодность такого описания. Такие же результаты для культур инфузорий и дрожжей получил Гаузе [10]. Закономерность роста популяций именно такого вида принималась математиками, в той или иной мере касавшимися вопросов популяционной экологии [13, 14, 21]. Последующие тщательные эксперименты многих исследователей показали, что за исключением культур одноклеточных организмов правило Ферхюльста — Пёрля нигде не соблюдается. Численность животных превосходит теоретический предел, затем снижается и начинает колебаться около величины k. Хорошим примером являются данные Бирча [9]. Бирч выращивал в двух резервуарах разной величины жуков — рисовых долгоносиков Calandra oryzae. Насекомым регулярно предлагалось одинаковое количество корма. Условия опыта сохранялись постоянными. Результаты опыта представлены на рис. 1. Колебательный характер изменений численности достаточно нагляден. Подробные данные такого же рода приводятся в работах [15, 19].

Причина различий в поведении популяций одноклеточных организмов и насекомых определяется биологическими особенностями этих двух групп объектов. Дрожжи и простейшие, с которыми работал Гаузе, не реагируют непосредственно на присутствие других особей своего вида, а реагируют лишь на вызываемые ими изменения концентрации пищи и метаболитов в среде. К тому же популяции этих организмов не обладают структурой (прежде всего возрастной): все особи независимо от возраста экологически взаимозаменяемы.

Особи насекомых реагируют на присутствие других организмов. Сэнж [19] обнаружил, например, что число откладываемых самкой Drosophila яиц уменьшается обратно пропорционально скученности насекомых. Популяции насекомых, рыб, птиц, млекопитающих — это относится и ко многим другим классам многоклеточных — обладают ярко выраженной структурой. Хронологический (для пойкилотермных — вернее физиологический возраст животного сильно влияет на способ и выбор объекта исследования, размер животного определяет его уровень обмена и плодовитость. Часто наблюдается каннибализм, старшие особи поедают более молодых.

На рис. 2 приведена построенная по данным цитированных энтомологов схема взаимодействий в популяции, приводящих к наблюдаемым периодическим колебаниям численности. Схема отражает только энергетические взаимодействия особей. У культивируемых в лаборатории насекомых личинки и имаго питаются

организмов в ограниченном объеме накапливаются вредные продукты обмена, ингибирующие прирост, и существует такая их предельная концентрация, при которой прирост прекращается.

Следует заметить, однако, что некоторые исследователи, главным образом энтомологи, отрицают зависимость удельной скорости прироста от достигнутого уже уровня численности.

обычно одним и тем же кормом, поэтому источник пищи у них общий. Гибель происходит на всех стадиях развития. Возможные случаи кан-

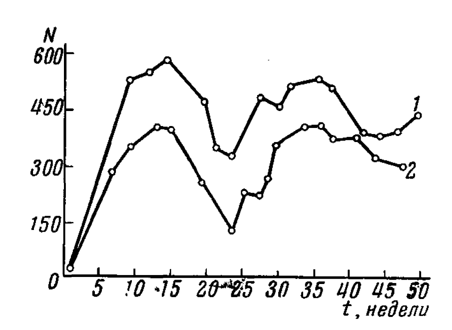


Рис. 1. Колебания численности лабораторной культуры Calandra oryzae (Birch [9])

По оси ординат — количество жуков в 12 г зерна; *1* — популяция из большей емкости; *2* — из малой

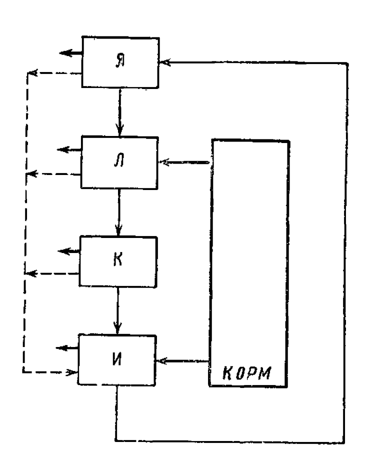


Рис. 2. Схема структуры лабораторной популяции насекомых

Жирными стрелками обозначена гибель насекомых на всех стадиях развития (Я — яйца, Л — личинки, К — куколки, И — имаго)

нибализма показаны пунктиром. Не следует переоценивать петлю обратной связи взрослые — яйца. У непаразитических форм яйца почти всегда откладываются в избытке. Большее значение в данном случае имеет обратная связь через пищу, усиливающаяся при ее недостатке каннибализмом. Пример: для популяции окуня, обладавшей близкой структурой, Меншуткиным и Жаковым была построена модель, просчитанная на цифровой машине [6]. В обследованном озере, кроме окуней, никаких рыб не было. Молодые особи питались планктоном, старшие поедали молодь. Оказалось, что процент рыб каждого возраста (у рыб в ряде случаев можно довольно точно определить возраст) подвержен регулярным многолетним колебаниям. Полученные величины оказались в хорошем соответствии с наблюдавшейся в природе картиной.

Другой случай исследовался Утидой [20] на примере Callosobruchus chinensis. Изменение численности изолированной популяции он описывал уравнением с запаздывающим аргументом. Численное решение на основе полученных экспериментальных параметров дало затухающие колебания, хорошо соответствовавшие наблюдавшимся величинам и пригодные для описания экспериментов Бирча и других энтомологов. Колебания, полученные Утидой, применили и к описанию переселения видов при случайном или преднамеренном вселении вида в новые для него места обитания: популяция — обычно после скрытого периода—лаг-фазы—быстро размножается, потом численность ее снижается и после несколь-

ких колебаний стабилизируется около среднего уровня. Амплитуда таких колебаний может достигать половины максимума [5].

Особого внимания заслуживает вопрос о лаг-фазе. Рассматривались три вида задержек [22].

1. Задержка в изменении скорости размножения в ответ на внешнее воздействие.

2. Задержка в изменении величины смертности.

3. Задержка, связанная с максимальной продолжительностью жизни особи.

Уравнение роста с учетом задержки становится интегро-дифференциальным; оно может описывать как затухающие, так и самовозбуждающиеся колебания [1]. Величина задержки сама может зависеть от численности популяций, и часто наблюдаемые в эксперименте случаи затухающих колебаний могут быть обусловлены этой зависимостью.

Можно было ожидать, что у пойкилотермных животных длительность лаг-фазы будет зависеть от температуры, так как у таких организмов скорость размножения и продолжительность жизни обнаруживают сильную температурную зависимость. Это было подтверждено опытами с Daphnia [18], в которых были показаны изменения зависимости лаг-фазы от плотности по мере изменения температуры.

Классическим примером периодических колебаний численности считаются колебания компонентов системы «паразит — хозяин» и «хищник — жертва». Первый случай был исследован Лоткой, который показал, что численности обоих компонентов претерпевают незатухающие колебания. Такой же результат для системы хищник — жертва независимо был получен Вольтерра́.

Система паразит — хозяин в эксперименте может существовать достаточно долго. В одних случаях наблюдаются периодические колебания, в других численности стабилизируются. В серии специальных опытов, в которых циклы развития паразита и хозяина проходили синхронно, Утиде [20] удалось наблюдать регулярные осцилляции на протяжении 23—25 поколений (около полутора лет).

В то же время не известно ни одного опыта, в котором удалось бы длительное время содержать совместно популяции хищника и жертвы, не прибегая к искусственным приемам при культивировании объектов. Объяснение этому следует искать как в технике эксперимента так и в самой модели. Согласно Лотка и Вольтерра, использовавшим представления химической кинетики, частота взаимодействий жертвы и хищника пропорциональна произведению их численностей. Известно, однако, что коэффи-

---

[1] Имеется еще попытка учесть и задержку в рамках одного интегродифференциального уравнения — модернизованного уравнения Ферхюльста — Пёрля (Хатчинсон [11]).

циент пропорциональности не остается постоянным и снижается по мере насыщения хищника, что было показано экспериментально [3]. Таким образом, модель Лотки — Вольтерра́ может реализоваться лишь тогда, когда хищник все время остается одинаково голодным, что в свою очередь возможно лишь при бесконечно малой концентрации жертв. Такая ситуация не представляет реального экологического интереса, так как возможность ее даже кратковременного осуществления крайне мала.

Бартлетт [8] показал, что при построении стохастической модели системы имеется высокая вероятность исчезновения одной из популяций, если только амплитуда колебаний достаточно высока. Именно этот случай и осуществляется в эксперименте, вероятно, в значительной степени из-за того, что взаимодействовали довольно ограниченные популяции.

Еще одно ограничение в применении модели Лотки — Вольтерра́ обусловлено неравной способностью разных животных к регуляции плодовитости. Для высших млекопитающих — птиц и позвоночных (сюда же относится и широко известный пример с рысями и зайцами в Канаде) — показано [4], что их плодовитость меняется в строгой зависимости от количества доступной пищи. Трудно сказать, имеется ли одинаковая реакция такого рода у разных представителей класса рыб, в ихтиологической литературе можно увидеть самые разные мнения на этот счет. Представители классов беспозвоночных животных обладают самой разной, в том числе и очень слабой, способностью к регуляции плодовитости. Пресноводные мшанки и губки, например, сохраняют наибольший доступный для них уровень размножения даже за счет гибели родительских особей. Поэтому постулат Лотки — Вольтерра́ о том, что один убитый хозяин (жертва) эквивалентен одному родившемуся паразиту (хищнику) выполняется далеко не всегда.

Оказывается, что у высших позвоночных энергия расходуется главным образом на поддержание существования особи при недостатке энергии даже в ущерб размножению. У некоторых беспозвоночных же расход направлен на размножение; эти траты могут происходить даже за счет существования особи. Между этими крайними вариантами существует, очевидно, ряд переходов.

По мере усложнения экологической системы длительность сосуществования ее компонентов увеличивается. Систему два хищника — одна жертва удалось сохранять в эксперименте неопределенно долго [20], причем численность каждого из компонентов претерпевала периодические изменения. В данном случае феноменология соответствовала поведению, предсказанному на основе модели Лотки — Вольтерра́ [12].

Экологами давно выработано интуитивное представление о том, что чем сложнее экосистема, тем она устойчивее [7]. В последнее

время для оценки степени сложности системы в экологии широкое распространение получил показатель

$$H = -\sum_i \frac{n_i}{\sum_i n_i} \log_2 \frac{n_i}{\sum_i n_i},$$

где n_i — численность популяции i-го из совместно обитающих видов. Этим показателем измеряется количество информации, нужной для устранения неопределенности при установлении видовой принадлежности, извлеченной наугад из системы особи. Измеряемая, таким образом, сложность системы находится в хорошем соответствии с ранними интуитивными представлениями.

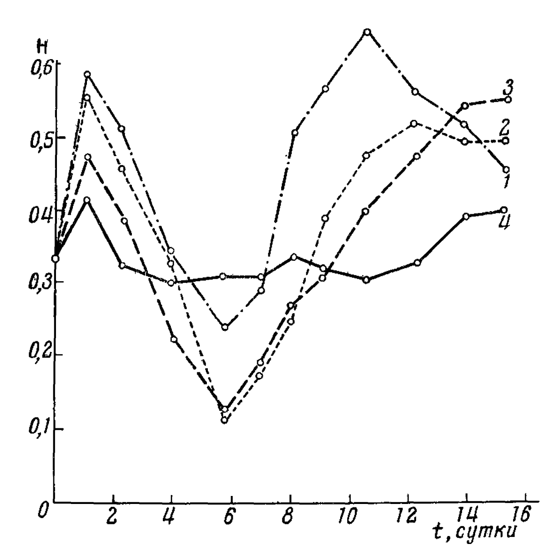


Рис. 3. Колебания степени сложности искусственной экосистемы

Расчеты проведены по данным Гаузе [1]. Величины сглажены простой скользящей средней. Приведены данные по экосистемам, культивировавшимся при четырех значениях pH (кривые *1—4*). По оси ординат — величина показателя *H*

На основании опубликованных в литературе данных [1, 2] оказалось возможным получить представление о поведении этого показателя во времени. В опытах Гаузе несколько видов инфузорий помещалось в пробирки со средой, различавшейся только величиной pH. Исходный набор и соотношение численности видов в каждой пробирке были одинаковы. Пробирки сохранялись в термостате, регулярно обновлялась среда и просчитывалась численность популяций каждого из совместно обитающих видов.

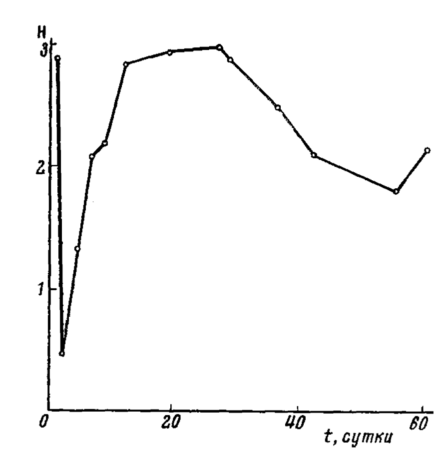


Рис. 4. Колебания степени сложности экосистемы обрастаний

Расчеты проведены по данным Дуплакова [2]. По оси ординат — величина показателя H

Дуплаков погружал предметные стекла в естественный водоем и на протяжении целого сезона наблюдал изменения видового состава и численности популяций развивающихся на стеклах организмов.

Результаты соответствующих расчетов приведены на рис. 3 и 4. Колебательный характер происходящих в экосистемах изменений очевиден. Интерпретация этих данных затруднительна. Пока можно лишь предположить, что величина H, действительно, характеризует в какой-то мере структуру экосистемы. Оставаться постоянной H не может, так как не могут все популяции экосистемы размножаться с одинаковой скоростью, в то же время структура системы остается более или менее постоянной, так что H вынуждена колебаться около характерного среднего уровня.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гаузе Г. Ф.* Зоологический журнал, 1936, 15, 363.
2. *Дуплаков С. Н.* Сб. «Труды Лимнологической станции в Косине», вып. 16, М., 1933.
3. *Ивлев В. С.* Экспериментальная экология питания рыб. М., Пищепромиздат, 1955.
4. *Лэк Д.* Численность животных и ее регуляция в природе. ИЛ, 1957.
5. *Макфедьен Э.* Экология животных. Изд-во «Мир», 1965.
6. *Меншуткин В. В., Жаков Л. А.* Сб. «Биологические основы рыбного хозяйства на внутренних водоемах Прибалтики». Минск, изд-во «Наука и техника», 1964, стр. 218.
7. *Элтон Ч.* Экология нашествий растений и животных. ИЛ, 1960.
8. *Bartlett M. S.* Stochastic population models. N. Y.— London, 1960.
9. *Birch L. C.* Ecology, 1953, 34, 712.
10. *Gause G. F.* The struggle for existence. Baltimore, 1934.
11. *Hutchinson G. E.* Ann. N. Y. Acad. Sci., 1948, 50, 221.
12. *Kerner E. H.* Bull. Math. Biophys., 1961, 23, 141.
13. *Kostitzin W. A.* Biologie mathématique. Paris, 1937.
14. *Lotka A. J.* Elements of physical biology. Baltimore, 1925.
15. *Park T. J.* Exper. Zool., 1934, 68, 167.
16. *Pearl R., Reed L. J.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1920, 6, 275.
17. *Pearl R., Parker S. L.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1922, 8, 212.
18. *Pratt D.* Biol. Bull., 1943, 85, 116.
19. *Sang J. H.* Biol. Rev., 1950, 25, 188.

20. *Utida S.* Cold Spring Harbour Sympos. Quant Biol., 1957, 22, 139.
21. *Volterrá V. d'Ancona U.* Leçons sur la théorie mathématique de la lutte pour la vie. Paris, 1931.
22. *Wangersky P. J., Cunningham W. J.* Cold Spring Harbour Sympos. Quant. Biol., 1957, 22, 329.

ОБСУЖДЕНИЕ

Д. С. Чернавский. Обсуждая колебания численности популяций, нельзя не упомянуть об очень интересной и изящной идее Н. Г. Четверикова «о волнах жизни». В последнее время эту идею развивает Н. В. Тимофеев-Ресовский. Суть ее, настолько я понимаю, заключается в следующем. Эволюция вида, т. е. обогащение его более приспособленными особями, происходит значительно скорее, если вид существует в колебательном режиме (по сравнению со стационарным режимом).

В подтверждение этому положению обычно приводится следующая аргументация. При колебательном режиме в фазе убывания численности создаются особенно благоприятные условия для отбора нужных признаков и в минимуме вид оказывается генетически обогащенным более ценными особями. В фазе роста численности создаются условия для появления новых (и в том числе благоприятных) мутаций. Математическое оформление этих идей, насколько мне известно, проведено далеко не полностью. Мне кажется, что теоретическое исследование вопроса и построение моделей, на которых можно было бы проверить высказанные выше утверждения,— интересная и актуальная задача.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ КОЛЕБАТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ХИМИИ [1]

И. П. КАГАНОВСКИЙ, Т. Г. КОСОУРОВА, Е. Е. ЛЕПИХОВА,
В. В. НАЛИМОВ, С. С. СОЛОВЬЕВА, В. Л. ФРЕЙДЛИНА

Государственный институт редких металлов
Лаборатория статистических методов МГУ
Завод «40 лет Октября»

Введение

Естественно, что непосредственный анализ экспериментальных данных может быть одним из методов исследования колебательных процессов в химии и биохимии. Чтобы произвести подобный анализ, надо иметь тщательно разработанную методику. Нужно уметь ответить на такие вопросы: как организовать эксперимент, как обрабатывать и представлять результаты наблюдений, как оценивать надежность полученных результатов и, наконец, как интер-

[1] Статья представляет собой часть сообщения, доложенного на симпозиуме. Подробно этот вопрос рассмотрен в статье «Изучение пространственной периодичности удельного электросопротивления в монокристаллах германия» в журнале «Заводская лаборатория», № 1 за 1967 г.

претировать эти результаты. До сих пор этим вопросам не уделялось должного внимания при изучении колебательных процессов в химии и биохимии, хотя в других областях знаний — в физике, геофизике, радиотехнике, аэродинамике, метеорологии, экономике — они обсуждаются весьма интенсивно. Теоретическому исследованию их посвящена обширная литература [2, 3, 5—9, 11, 13, 14].

Здесь мы попытаемся изложить в короткой и популярной форме результаты, базирующиеся на сложной теории; в связи с этим — некоторая схематичность и не слишком строгое изложение [1].

Краткие общеметодологические сведения о представлении результатов наблюдений спектром процесса

Последовательность результатов наблюдений, упорядоченную по некоторому параметру, будем рассматривать как реализацию случайного процесса. Следуя Гудману [7, 11], рассмотрим следующую дискретную модель.

Имеется процесс, который задается фурье-разложением по конечному числу частот

$$x(t) = \sum_{j=1}^{k} (a_j \cos \omega_j t + b_j \sin \omega_j t), \qquad (1)$$

где коэффициенты a_j и b_j ($j = 1, 2, 3, \ldots, k$) независимые, центрированные, нормально распределенные величины с дисперсией

$$M\{a_j^2\} = M\{b_j^2\} = \sigma_j^2 \qquad (j = 1, 2, \ldots, k).$$

Дисперсия σ_j^2 является функцией частоты ω_j. Будем эту функцию называть спектром процесса (или спектральной плотностью, если частота ω изменяется непрерывно).

Пользуясь простыми алгебраическими преобразованиями, можно показать, что имеет место соотношение [2]

$$M\{x(t+\tau)\, x(t)\} = \hat{R}(\tau) = \sum_{j=1}^{k} \sigma_j^2 \cos \omega_j \tau . \qquad (2)$$

Это соотношение между автокорреляционной функцией $R(\tau)$ и спектром процесса есть одна из форм теоремы Хинчина — Ви-

[1] Первая попытка отчетливо изложить современные методы обработки результатов наблюдений, представленные реализациями случайных функций, была в книге Блехмана и Тьюки [2]. Дискуссия по этой книге, напечатанная в журнале «Technometrics» [3], по объему превосходит книгу. В дискуссии, в частности, обращается внимание на трудность изложения этих методов в рецептурном плане. Попытка такого изложения содержится в статье Дженкинса [9].

[2] Доказательство его приведено в работе [6].

нера. Согласно этой теореме спектральная плотность и автокорреляционная функция есть фурье-сопряженные функции. Поэтому можно также написать

$$\hat{\sigma}_j^2 = \frac{1}{2\pi}\left[\hat{R}(0) + 2\sum_{\tau=1}^{N-1}\hat{R}(\tau)\cos\omega_j\tau\right]. \tag{3}$$

Здесь корреляционная функция вычисляется по выборке объемом N

$$\hat{R}(\tau) = \frac{1}{N-\tau}\sum_{t=1}^{N-\tau} X(t)\,X(t+\tau) \tag{4}$$

и τ принимает лишь дискретные значения.

Теорема Хинчина — Винера показывает, что результаты исследования случайного процесса можно представлять как во временной (автокорреляционная функция), так и в частотной шкале (спектр процесса или спектральная плотность).

Принято считать, что спектральное представление обладает большей наглядностью [1], хотя в некоторых случаях оказывается интересным и непосредственное рассмотрение автокорреляционных функций.

Итак, при обработке результатов наблюдений, представленных конечной реализацией случайного процесса, нужно получить выборочные оценки значений

$$\sigma_1^2,\ \sigma_2^2,\ \ldots,\ \sigma_k^2$$

для последовательности частот

$$\omega_1,\ \omega_2,\ \ldots,\ \omega_k.$$

Здесь, может быть, уместно обратить внимание на глубокую аналогию между дисперсионным и спектральным анализами. При спектральном анализе мы раскладываем суммарную дисперсию процесса по дисперсиям на отдельных гармониках. Подробно этот вопрос рассмотрен Тьюки [13].

Естественно в качестве оценки для σ_j^2 взять

$$\hat{\sigma}_j^2 = \frac{1}{2}\left(a_j^2 + b_j^2\right). \tag{5}$$

---

[1] О том, как представить колебательные процессы во временной и частотной шкалах, смотри, например, последнюю главу в книге Горелика [2]. Соотношение Хинчина — Винера нашло интересное применение в приборостроении. Винер [1] показал, что интерферометр Майкельсона можно рассматривать как своеобразную аналоговую вычислительную машину, вычисляющую автокорреляционную функцию. Сочетание этого интерферометра с вычислительным устройством для фурье-преобразования интерферограммы позволило построить наиболее чувствительный прибор для получения физического спектра.

Фурье-коэффициенты a_j, b_j ($j = 1, 2, \ldots, k$) в этой формуле есть независимые центрированные гауссовы случайные величины с дисперсией σ_j^2 ($j = 1,2, \ldots, k$). Поэтому величины $2\hat{\sigma}_j^2/\sigma_j^2$ ($j=1, 2, \ldots \ldots, k$) представляют собой независимые случайные величины, подчиняющиеся χ^2-распределению с двумя степенями свободы. Вычислив $\hat{\sigma}_j^2$ по формуле (5), мы, пользуясь общеизвестными таблицами χ^2-распределения, можем найти доверительные границы для σ_j^2, вычислив отношения $2\hat{\sigma}_j^2/\chi_p^2$ и $2\hat{\sigma}_j^2/\chi_{1-p}^2$ при выбранном уровне значимости p.

Особенность или, если хотите, недостаток спектрального анализа состоит в том, что этот метод является непараметрическим в том смысле, что исследователь оценивает здесь кривую поординатно вместо того, чтобы оценить параметры кривой. Оценка для спектра процесса оказывается несостоятельной. При любой сколь угодно большой реализации оценка $\hat{\sigma}_j^2$ имеет лишь две степени свободы. Увеличивая длину реализации, мы увеличим лишь число частот ω_j, для которых оцениваются $\hat{\sigma}_j^2$, но не увеличиваем числа степеней свободы для каждой из оценок.

Можно придумать некоторый искусственный прием, делающий оценку спектра (или спектральной плотности) состоятельной. Допустим, что некоторые из σ_j^2 равны между собой:

$$\sigma_{j-m}^2 = \ldots = \sigma_{j-1}^2 = \sigma_j^2 = \sigma_{j+1}^2 = \ldots = \sigma_{j+m}^2.$$

Тогда естественно в качестве оценки для σ_j^2 взять

$$\hat{\hat{\sigma}}_{j,\,m}^2 = \frac{1}{2m+1} \sum_{r=-m}^{m} \hat{\sigma}_{j+r}^2\,. \tag{6}$$

Правомерно считать, что величина $2\,(2m+1)\hat{\hat{\sigma}}_{j,m}^2/\sigma_j^2$ имеет χ^2-распределение с числом степеней свободы $2\,(2\,m+1)$. Сглаживая спектр, мы получаем оценки с большим числом степеней свободы.

В настоящее время имеется хорошо разработанная и достаточно сложная теория сглаживания кривых спектральной плотности [1, 2, 6—9, 11, 13, 14]. Обычно сглаживание производится на том этапе вычислений, когда делают фурье-преобразование автокорреляционных функций.

Сглаживающие функции (фильтры) получили название спектральных окон. Хорошо известно, например, усеченное сглаживание с помощью окна Бартлета

$$\hat{\sigma}_j^2 = \frac{1}{2\pi}\left[\hat{R}(0) + 2\sum_{\tau=1}^{m} \lambda_m \hat{R}(\tau)\cos\omega_j\tau\right], \tag{7}$$

$$\lambda_m = \left(1 - \frac{\tau}{m}\right),\quad 0 \leqslant \tau \leqslant m.$$

Дисперсия этой оценки пропорциональна $\frac{2}{3}\frac{m}{N}$, эквивалентное число степеней свободы равно $2N/m$. Дисперсия оценки здесь падает с ростом длины реализации (числа наблюдений N) — оценка становится состоятельной.

Возникает деликатный вопрос: «Как выбрать величину m, которой задается усечение автокорреляционной функции?» Уменьшая число m, мы, с одной стороны, улучшаем точность оценки, с другой — ухудшаем разрешающую способность (увеличиваем ширину полосы пропускания фильтра). Исследователь должен уметь найти разумный компромисс. Часто его приходится искать методом последовательного подбора значений m. Важно отчетливо представлять, что, применяя спектральные окна, мы делаем оценки состоятельными, но смещенными.

Можно показать, что применение окна Бартлета приблизительно эквивалентно прямому разложению реализации в ряд Фурье на отрезках длиной m с последующим усреднением коэффициентов фурье-разложения по всем $\frac{m}{N}$ отрезкам.

Сейчас может быть предложена следующая система алгоритмов для спектрального анализа случайного процесса.

1. По результатам наблюдений вычисляют автокорреляционную функцию.

2. Производят фурье-преобразование автокорреляционной функции, используя спектральное окно с различными значениями, и получают семейство кривых для спектральной плотности. На этих кривых видно, как с ростом m увеличивается число различаемых деталей, характеризующих структуру спектральной плотности (или спектра), но при этом одновременно растет и флуктуационная составляющая. На основании визуального анализа исследователь выбирает то значение m, которое, с его точки зрения, наилучшим образом представляет спектральную плотность процесса. Ясно, что такая система вычислений экономнее прямого разложения реализации в ряд Фурье. Здесь исследователь один раз обрабатывает громоздкий исходный материал, вычисляя автокорреляционную функцию; подбирая далее m, он имеет дело уже только с этой функцией, задаваемой сравнительно небольшим числом ординат. В некоторых частных случаях величина m может быть выбрана на основании априорных сведений. Задача может быть, например, сформулирована так: из шума, заданного случайным процессом, надо отфильтровать гармонику с заданной длиной волны λ — в этом случае величиной λ однозначно определяется m. Иногда величину m удается задать на основании предварительного визуального анализа автокорреляционной функции.

3. Если процесс, подлежащий исследованию, содержит очень сильную низкочастотную составляющую, то ее надо предварительно отфильтровать с помощью числового фильтра и лишь после

этого применять процедуры 1 и 2. Затем в спектральную плотность вводится корректировка на ранее отфильтрованную гармонику. Если не производить такой операции предварительного выбеливания, то спектральная плотность, оцененная по процедурам 1 и 2, может оказаться сильно искаженной. Два интересных примера, иллюстрирующих роль предварительного выбеливания процессов, приведены в работах [4, 14].

4. На последнем этапе — при проверке нуль-гипотез — пользуются χ^2-критерием.

Приемы для оценки спектра по результатам наблюдений разработаны лишь для одномерных процессов. При изучении многомерных процессов их приходится тем или иным способом развертывать в одномерные последовательности.

* * *

В заключение отметим: изложенные здесь приемы обработки результатов наблюдений нельзя рассматривать как некоторые безусловные рекомендации. Здесь нужно продолжать накапливать экспериментальный материал, подвергая полученные результаты всестороннему критическому анализу.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Винер Н.* Новые главы кибернетики. Советское радио, 1963.
2. *Горелик Г. Ф.* Колебания и волны. Физматгиз, 1959.
3. *Налимов В. В.* Применение математической статистики при анализе вещества. Физматгиз, 1960, 247.
4. *Alavi A. S., Jenkins G. M.* Appl. Statist., 1965, **14**, 70.
5. *Blackman R. B., Tukey J. W.* The measurement of power spectra. N. Y., 1956.
6. *Goodman N. R.* They measurement of powes spectra. N. Y., 1956, p. 221.
7. *Jenkins G. M.* Technometrics, 1961, **3**, 133.
8. *Jenkins G. M., Parzen E.* Technometrics, 1961, **3**, 229.
9. *Jenkins G. M.* Appl. Statist., 1965, **14**, 2.
10. *Jones R. H.* Technometrics, 1965, **7**, 531.
11. *Parzen E.* Technometrics, 1965, 7, 167.
12. *Priestley M. B.* Appl. Statist., 1965, **14**, 33.
13. *Tukey J. W.* Appl. Statist., 1965, **14**, 191.
14. *Wonnacot T.* Appl. Statist., 1965, **14**, 235.

ОБСУЖДЕНИЕ

В. И. Крюков. Из каких соображений следует выбирать систему квантования?

В. В. Налимов. Система квантования диктуется разрешающей способностью тех физических приборов, с помощью которых производятся измерения.

Ю. М. Романовский. Вы занимались только линейной фильтрацией. Есть ли математический аппарат для изучения нелинейных задач?

В. В. Налимов. В последнее время появилась работа по исследованию так называемых биспектров.

А. М. Молчанов. Часто высказывается мнение, на мой взгляд ошибочное, что функция одного переменного проще, чем функция многих переменных. Делается ли попытка вернуться к изучению функций многих переменных?

В. В. Налимов. Если априори есть основания считать, что мы имеем дело с функцией многих переменных, тогда это, по-видимому, имеет смысл.

ВЫДЕЛЕНИЕ ПЕРИОДИЧЕСКИХ КОМПОНЕНТ ИЗ ПОТОКА ОДНОРОДНЫХ СОБЫТИЙ

Э. А. ЛЯМИН

Институт биологической физики АН СССР, Пущино-на-Оке

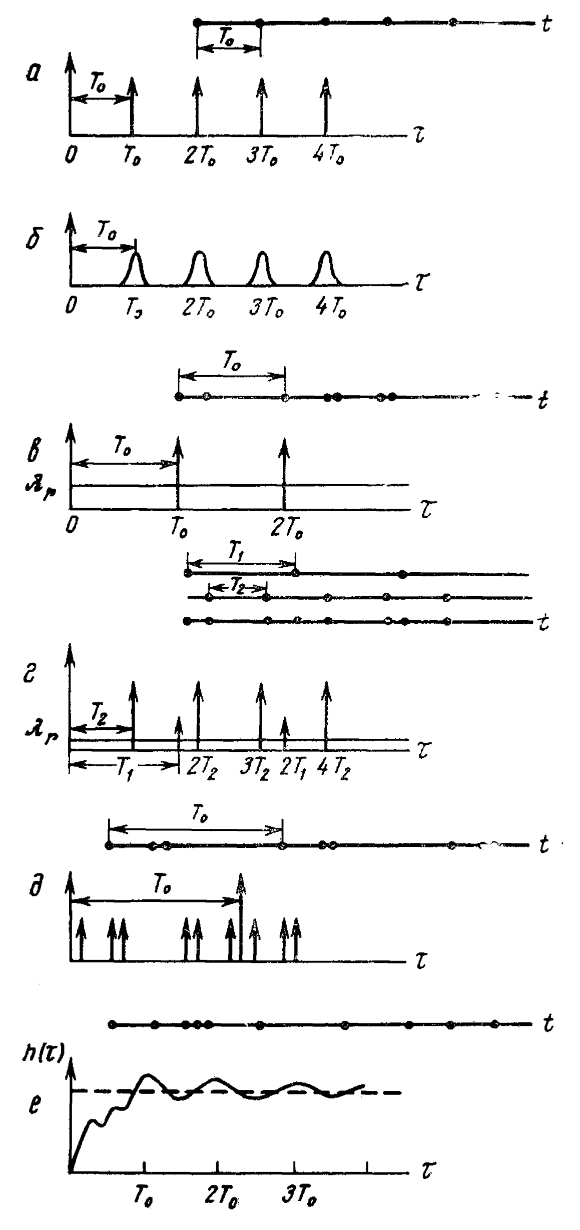
Излагается метод выделения периодических составляющих из потока импульсов, отводимых от нейрона, от группы нейронов, а также из однородных дискретных структур. Дается обоснование метода в рамках теории однородных событий. Сущность метода заключается в разделении сингулярной и регулярной компонент второго порядка.

Если отвлечься от формы импульса и каждому импульсу сопоставить момент его появления t_i, где $i = 1, 2, \ldots$ — порядковые номера импульсов, то моменты t_i образуют поток однородных событий (на оси t). Если в одномерной структуре (молекула), состоящей из звеньев разной длины, отметить узлы (точки соединения звеньев), то положения узлов также образуют поток однородных событий. Спрашивается, есть ли в таком потоке периодическая компонента, т. е. подпоследовательность событий, разделенных равными интервалами? Для ответа на этот вопрос мы воспользуемся методом синхронного суммирования.

Интерес к выделению периодических компонент из потока событий возник давно [5] и не ослабевает в наше время.

Метод синхронного суммирования

Возьмем новую ось τ. Поместим последовательность событий на эту ось так, чтобы момент появления первого события попал в 0, и отметим положение тех событий, которые попали в интервал $(0, \tau)$. Затем совместим с 0 момент t_2 и снова отметим положение импульсов, оказавшихся в интервале $(0, \tau)$. Операцию накопления можно продолжать до тех пор, пока конец реализации T не окажется в интервале $(0, \tau)$. Обычно интервал $(0, \tau)$ разделяется на равные малые интервалы $\Delta\tau$, связанные с точностью измерения моментов t_i, и подсчитывается число событий, попавших в каждый интервал $\Delta\tau$. Ступенчатая функция, построенная по этим данным на оси τ, называется временно́й гистограммой (time-histogramm) [2].



Метод синхронного суммирования. Обозначения в тексте

Посмотрим, к каким результатам приводит метод синхронного суммирования в конкретных случаях (см. рисунок).

А. В случае строго периодической последовательности с периодом T_0 моменты t_i будут попадать в точки T_0, $2T_0 \ldots$ на оси τ.

Б. Анализируемая последовательность имеет периодическую основу, однако каждый импульс может отклониться от точного положения. Если отклонения не превосходят половины периода и равновероятны по величине, то в результате синхронного суммирования на оси τ появятся треугольники, середины основания которых совпадают с точками T_0, $2T_0 \ldots$

В. Периодическая последовательность с периодом T_0, смешанная с пуассоновым потоком интенсивности λ_1 (при этом средняя длина интервала между событиями этого потока $T = \frac{1}{\lambda_1}$) дает на оси τ пики в точках T_0, $2T_0 \ldots$ и равномерный фон с уровнем λ_r, который мы определим ниже.

Г. Пусть анализируемая последовательность состоит из двух периодических подпоследовательностей с периодами $T_1 \left(\lambda_1 = \frac{1}{T_1}\right)$ и $T_2 \left(\lambda_2 = \frac{1}{T_2}\right)$ соответственно. Тогда синхронное суммирование дает резкие пики в точках, кратных T_1 и T_2, причем их высоты относятся как $\lambda_1 : \lambda_2$, и равномерный фон λ_r.

На этих примерах хорошо видна исключительность точек, кратных периодам, в которых синхронное суммирование дает значения, резко превосходящие значения в остальных точках оси τ.

Свойства первого порядка потока однородных событий

Поток однородных событий удобно описывать функцией $N(t)$. $N(t)$ есть число событий от фиксированного момента $t = 0$ до произвольного момента t. $N(t)$ является случайной функцией, ее математическое ожидание

$$E\{N(t)\} = \sum_{k=1}^{\infty} k \cdot P_k(t) = B(t), \qquad (1)$$

где $P_k(t)$ — вероятность появления k событий в интервале $(0, t)$. Очевидно, что $B(t)$ является неубывающей функцией. Ее производная $b(t)$ называется интенсивностью потока.

Независимо вводится понятие параметра процесса

$$\lambda(t) = \lim_{\Delta\tau \to 0} \frac{P_t(\Delta\tau)}{\Delta\tau}, \qquad (2)$$

где $P_t(\Delta\tau)$ — вероятность появления хотя бы одного события в интервале $(t, t + \Delta\tau)$.

Вслед за Хинчиным [3], установившем существование параметра λ для любого стационарного потока, Зитек [1] показал, что $\lambda(t)$ существует в каждый момент t, причем $\lambda(t)$ может принимать как конечные, так и бесконечные значения, и что для ординарного [1] потока

$$\lambda(t) = b(t). \qquad (3)$$

Таким образом, $b(t)$ можно трактовать как производную от вероятности. Поэтому вероятность появления события в произвольно расположенном достаточно малом интервале Δt можно представить так:

$$P_t(\Delta t) = \lambda(t)\,\Delta t + o(\Delta t). \qquad (4)$$

В тех точках t^j, в которых $\lambda(t)$ обращается в ∞, вероятность появления события $p(t^j) > 0$. Хинчин называет эти точки сингулярными [3], в них функция $B(t)$ делает скачки. Те точки, в которых $\lambda(t) < \infty$ и вероятность появления события $p(t) = 0$, называются регулярными. В этих точках $B(t)$ непрерывна. $B(t)$ и $b(t)$ соответственно представляются в виде двух компонент

$$B(t) = S(t) + \Lambda_0(t),$$
$$b(t) = s(t) + \lambda_0(t). \qquad (5)$$

Функцию скачков $S(t)$ назовем сингулярной компонентой, ее производная является суммой δ-функций. $\Lambda_0(t)$ назовем регулярной компонентой, ее производная конечна во всех точках. Мы будем рассматривать потоки, регулярные по свойствам первого порядка, и возникающую в них сингулярность более высокого порядка.

Свойства второго порядка потока однородных событий

Рассмотрим второй момент случайной функции $N(t)$

$$E\{N(t_1)\cdot N(t_2)\} = B(t_1, t_2). \qquad (6)$$

Ее производная

$$b(t_1, t_2) = \frac{d^2 B(t_1, t_2)}{dt_1 dt_2} \qquad (7)$$

есть плотность ковариации потока событий [4]. Можно показать, что подобно (4) через $b(t_1, t_2)$ можно выразить совместную вероятность появления событий в двух произвольно расположенных до-

---

[1] Поток называется ординарным, если вероятность появления более чем двух событий ψ_2 в произвольно малом интервале Δt есть величина меньшего порядка малости, чем вероятность появления одного события $P_1(\Delta t)$, т. е. для любого $\varepsilon > 0$ найдется Δt такое, что

$$\psi_2(\Delta t) \leqslant \varepsilon P_1(\Delta t).$$

статочно малых интервалах Δt

$$P_{t_1, t_2}(\Delta t, \Delta t) = b(t_1, t_2)\,\Delta t \cdot \Delta t + o(\Delta t)^2. \qquad (8)$$

Совместную вероятность P_{t_1, t_2} можно представить через вероятность $P_{t_1}(\Delta t)$ появления события в окрестности точки t_1 и через условную вероятность $P_{t_1}(\Delta t/t_1)$ появления события в окрестности точки t_2, отстоящей от t_1 на τ, при условии, что событие появилось в окрестности точки t_1:

$$P_{t_1, t_1+\tau}(\Delta t, \Delta t) = \lambda(t_1)\,\Delta t \cdot h_{t_1}(\tau)\,\Delta t + o(\Delta t)^2, \qquad (9)$$

т. е.

$$b(t, \tau) = \lambda(t)\,h_t(\tau), \qquad (10)$$

где

$$h_t(\tau) = \lim_{\Delta\tau \to 0} \frac{P_\tau(\Delta\tau/t)}{\Delta\tau}. \qquad (11)$$

Значения этого предела могут быть как конечными, так и бесконечными. Точки на оси τ, в которых $h_t(\tau) = \infty$, отвечают сингулярной компоненте второго порядка. Остальные точки являются регулярными, в них $h_t(\tau)$ конечна. Таким образом, $h_t(\tau)$ можно разложить на две компоненты:

$$h_t(\tau) = s_t(\tau) + r_t(\tau), \qquad (12)$$

где $s_t(\tau)$ представляет сумму δ-функций, $r_t(\tau)$ ограничена.

Легко доказать, что любой поток с регулярностью первого порядка имеет сингулярную компоненту второго порядка при $\tau = 0$. Действительно,

$$\frac{\Delta^2 E\{N(t_1) \cdot N(t_2)\}}{\Delta t_1 \cdot \Delta t_2} = \frac{E\{\Delta N(t_1) \cdot \Delta N(t_2)\}}{\Delta t_1 \cdot \Delta t_2}.$$

В силу ординарности потока $\Delta N(t)$ равно 0 или 1 на достаточно малых интервалах Δt. Поэтому $\Delta N(t_1)\,\Delta N(t_2) = \Delta N(t)$ при $t_1 = t_2 = t$ и

$$b(t, \tau) = \lim_{\substack{\Delta t \to 0 \\ \Delta\tau \to 0}} \frac{E\{\Delta N(t)\}}{\Delta t \cdot \Delta\tau} = \lambda(t) \lim_{\Delta\tau \to 0} \frac{1}{\Delta\tau} = \lambda(t)\,\delta(\tau), \qquad (13)$$

где $\tau = t_2 - t_1$. Эта компонента отвечает числу совмещений с 0 на оси τ при синхронном суммировании. Временна́я гистограмма, получаемая при синхронном суммировании, является оценкой для плотности ожидания. Будем называть поток, не имеющий сингулярностей при любом $\tau \neq 0$, регулярным второго порядка.

[1] $h_t(\tau)$ называется плотностью ожидания. В стационарном случае $h(\tau) = \sum_{k=1}^{\infty} f_k(\tau)$, где $f_k(\tau)$ — плотность распределения суммы k интервалов.

В случае строго периодической последовательности $h_t(\tau)$ не зависит от t и состоит только из δ-функций, т. е. является чисто сингулярной (см. рисунок, *а*)

$$h(\tau) = \sum_{n=0}^{\infty} \delta(\tau - nT_0). \quad (14)$$

«Размытая» периодическая последовательность (см. рисунок, *б*) также является стационарной и для нее нетрудно получить

$$h(\tau) = \delta(\tau) + \sum_{n=1}^{\infty} f_2(\tau) * \delta(\tau - nT_0), \quad (15)$$

где $f_2(\tau) = f_1(\tau) * f_1(\tau)$ является сверткой функции плотности распределения $f_1(\tau)$, которая задает отклонения от точного положения.

Прежде чем переходить к остальным примерам, рассмотрим сложение потоков.

Суперпозиция потоков однородных событий

Рассмотрим процесс

$$N(t) = N_1(t) + \cdots + N_m(t) = \sum_{i=1}^{m} N_i(t),$$

где $N_i(t)$ — составляющие суммарного потока, некоррелированные между собой, т. е. при $i \neq j$

$$E\{N_i(t_1) N_j(t_2)\} = E\{N_i(t_1)\} E\{N_j(t_2)\}. \quad (16)$$

Найдем второй момент (ковариацию) процесса $N(t)$:

$$E\{N(t_1) N(t_2)\} = \sum_{i=1}^{m} E\{N_i(t_1) N_i(t_2)\} +$$

$$+ \sum_{i \neq j}^{m} \sum^{m} E\{N_i(t_1) N_j(t_2)\} = \sum_{i=1}^{m} B_i(t_1, t_2) + \sum_{i \neq j}^{m} \sum^{m} \Lambda_i(t_1) \Lambda_j(t_2), \quad (17)$$

где $\Lambda_i(t)$ — первый момент составляющего потока $N_i(t)$.

Переходя к производным, получаем

$$b(t_1, t_2) = \sum_{i=1}^{m} b_i(t_1, t_2) + \sum_{i \neq j}^{m} \sum^{m} \lambda_i(t_1) \lambda_j(t_2). \quad (18)$$

В случае двух слагающих

$$b(t_1, t_2) = b_1(t_1, t_2) + b_2(t_1, t_2) + \lambda_1(t_1)\lambda_2(t_2) + \lambda_2(t_1)\lambda_1(t_2). \quad (19)$$

Отметим, что параметр суммарного потока

$$\lambda(t) = \lambda_1(t) + \cdots + \lambda_m(t) = \sum_{i=1}^{m} \lambda_i(t). \quad (20)$$

Для периодической последовательности, смешанной с шумом (см. рисунок, *б*), у которого $b_1(\tau) = \lambda_1 [\delta(\tau) + \lambda_1]$, получаем

$$b(\tau) = \lambda_0 \sum_{n=0}^{\infty} \delta(\tau - nT_0) + \lambda_1 [\delta(\tau) + \lambda_1] + 2\lambda_1\lambda_0,$$
$$\lambda = \lambda_0 + \lambda_1.$$

Поэтому

$$h(\tau) = \frac{b(\tau)}{\lambda} = \delta(\tau) + \frac{\lambda_0}{\lambda} \sum_{n=1}^{\infty} \delta(\tau - nT_0) + \lambda_1 + \frac{\lambda_0\lambda_1}{\lambda}, \qquad (21)$$

где последние два слагаемых дают равномерный фон λ_r.

Если периодическая последовательность смешана с регулярным второго порядка потоком с произвольной $h_1(\tau)$, то аналогично получаем

$$h(\tau) = \delta(\tau) + \frac{\lambda_0}{\lambda} \sum_{n=1}^{\infty} \delta(\tau - nT_0) + \frac{\lambda_1}{\lambda} h_1(\tau) + \frac{2\lambda_0\lambda_1}{\lambda}. \qquad (22)$$

Таким образом, если в потоке событий присутствует периодическая компонента, то у $h(\tau)$ появляется член вида (14) с весовым коэффициентом, выражающим вклад периодической последовательности в интенсивность потока. Поэтому задача выделения периодической компоненты сводится к выделению из временнóй гистограммы последовательности пиков, отвечающих δ-функциям и следующих друг за другом на расстоянии, равном периоду.

Для двух периодических слагающих (см. рисунок, *г*) получаем

$$h(\tau) = \delta(\tau) + \frac{\lambda_1}{\lambda} \sum_{n=1}^{\infty} \delta(\tau - nT_1) + \frac{\lambda_2}{\lambda} \sum_{k=1}^{\infty} \delta(\tau - kT_2) + \frac{2\lambda_1\lambda_2}{\lambda}. \qquad (23)$$

$$\lambda_r = \frac{2\lambda_1\lambda_2}{\lambda}; \qquad \lambda = \lambda_1 + \lambda_2.$$

Из равенства (18) нетрудно получить аналогичное выражение для любого числа периодических компонент. Отметим, что при возрастании числа периодических слагающих высота пиков относительно пика в 0 убывает, как λ_i/λ, а уровень фона возрастает, что, естественно, затрудняет решение задачи. Известно, что в пределе ($m \to \infty$) суммарный поток стремится к пуассонову, если выполняется условие теоремы Вейля [5], которое заключается в несоизмеримости периодов T_i: не существует целых n_i, не равных одновременно нулю, таких, чтобы выполнялось равенство

$$\sum_{i=1}^{m} n_i T_i = 0. \qquad (24)$$

Если это условие не выполняется, то при синхронном суммировании вместо равномерного фона появляются пики меньшей высоты, чем основные (см. рисунок, *д*). Этот случай имеет место при изучении строения кристаллической решетки, если она является сложной решеткой Бравэ, состоящей из трех простых с периодом T_0. Расстояния между малыми пиками равны длине звеньев или их разности, а расстояние между большими пиками равно основному периоду.

Сделаем несколько замечаний.

I. Сингулярным потоком второго порядка является также случайный поток событий со спутником [4]. Он формируется так: за событием, появляющимся случайно, следует событие с постоянной задержкой a. У такого процесса $h(\tau)$ имеет вид

$$h(\tau) = h_1(\tau) + \frac{1}{2}\left[h_1(\tau)*\delta(\tau - a) + h_1(\tau)*\delta(\tau + a)\right], \tag{25}$$

где $h_1(\tau)$ — условная плотность ожидания для соответствующего случайного потока без спутника.

Таким образом, метод синхронного суммирования выделяет интервалы равной длины a, давая пик в точке $\tau = a$. От периодической эта компонента отличается тем, что она сосредоточена в одной точке и не дает пиков в точках, кратных a. Этим методом можно выделять звенья одинаковой длины в одномерной структуре и определять частоту их появления.

II. Все рассмотренные примеры относились к стационарным потокам. Однако метод синхронного суммирования позволяет выделять с равным успехом периодические компоненты из нестационарных потоков, так как сама периодическая компонента является стационарной, а регулярная нестационарная компонента при суммировании не меняет своего регулярного характера.

III. Стационарность периодической компоненты обусловливает ее эргодичность и позволяет вести анализ по одной реализации как стационарного, так и нестационарного потока.

IV. Теоретически задача выделения периодической компоненты решается точно в силу разного порядка регулярной и сингулярной компонент $h(\tau)$ при выполнении условия (24). Если поток состоит только из периодических компонент и $\Delta\tau$ достаточно малы, то отклонения фона от равномерного при синхронном суммировании составляют одно-два попадания в $\Delta\tau$. Если в общем потоке имеется регулярный поток второго порядка, то фон имеет случайный характер. В среднем его уровень описывается регулярной компонентой в выражении (22), а флуктуации приближенно распределены по биномиальному закону с параметрами K и $q(\tau) = \frac{\lambda_1}{\lambda} \cdot h_1(\tau) \cdot \Delta\tau$ для окрестности $\Delta\tau$ точки τ, где K — число суммирований; $h_1(\tau)$ — плотность ожидания в регулярном составляющем потоке.

V. Фактически в случае *б*, показанном на рисунке, нет сингулярной компоненты (при $\tau \neq 0$), но описанный метод дает хорошие результаты, если $h(\tau)$ имеет периодическую основу (15). В общем случае *е* (см. рисунок), когда теряется периодическая основа процесса, имеет место основная теорема теории восстановления

$$h(\tau) \to \lambda \text{ при } \tau \to \infty. \tag{26}$$

Здесь сингулярная компонента отсутствует и в спектре нет дискретных составляющих и применяются методы спектрального анализа, развитые Бартлетом [4] для стационарных потоков однородных событий.

Заметим в заключение, что изложенный метод удобнее метода, предложенного в работе [5], в которой гистограмма интервалов строится столько раз, сколько имеется периодических компонент с разными периодами, и еще проводится исключение найденной периодической подпоследовательности из всего потока прежде чем выделять следующую компоненту.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Зитек Ф.* Чехословацкий математический журнал, 1958, 8, 448.
2. *Родионова Е. А.* Журнал высшей нервной деятельности, 1963, 15, 481.
3. *Хинчин А. Я.* Работы по математической теории массового обслуживания. Физматгиз, 1963.
4. *Bartlett M. S. J.* Roy. Statist. Soc., 1963, 25, 264.
5. *Cox D. R., Smith W. L.* Biometrika, 1953, 40, 1.

НЕКОТОРЫЕ ПРИМЕНЕНИЯ СПЕКТРАЛЬНО-КОРРЕЛЯЦИОННОЙ ТЕОРИИ СЛУЧАЙНОЙ ВЫБОРКИ К АНАЛИЗУ ДАННЫХ БИОФИЗИЧЕСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТА

В. И. КРЮКОВ

Институт биологической физики АН СССР, Пущино-на-Оке

Введение

Известно, что именно отсутствие сведений о начальных условиях и динамике среды, например биохимической среды с функционирующими элементарными осцилляторами, вынуждает заниматься изучением статистических характеристик «макропроцессов», хотя движение каждого элементарного осциллятора в фазовом пространстве может быть строго детерминированным, описываемым некоторой системой дифференциальных уравнений. Подобного рода неопределенности условий в теории связи обычно модели-

руют путем добавления на вход системы случайного шума. В этом случае траектории детерминированных систем или генераторов не могут быть предсказаны точно, а поэтому говорят о средних траекториях, о среднеквадратических отклонениях, о спектрах, корреляционных функциях и других статистических характеристиках совокупностей траекторий.

В практике биофизического эксперимента нередко возникают ситуации, когда сама природа изучаемого явления делает, по-видимому, невозможной какую-либо нестатическую интерпретацию поведения наблюдаемых параметров. К таким явлениям можно отнести электрическую активность, сопровождающую биохимические колебательные процессы в нервных клетках, флуктуации длительностей межспайковых интервалов и флуктуации параметров вызванного ответа ЭЭГ. В этих случаях статистические характеристики являются теми немногими количественными оценками, которые допускают сопоставление результатов различных экспериментов.

Не будет преувеличением сказать, что в биологии чаще, чем в других отраслях естествознания или в технике, не выполняются предположения, лежащие в основе хорошо разработанных традиционных теоретико-вероятностных и статистических методов анализа. Достаточно упомянуть, что наиболее важные процессы можно считать приблизительно стационарными лишь на сравнительно небольших отрезках времени и что в этих процессах, являющихся обычно многокомпонентными и многосвязными, существенную роль играют взаимные корреляции однородных и разнородных параметров. Поэтому при статистическом анализе данных часто возникает необходимость поиска более подходящего формального описания процессов и алгоритмов их обработки. В настоящем докладе излагается одна из попыток в этом направлении. Из-за дискретности структуры многих явлений и процессов оказалось, что для большого класса задач хорошие результаты дает применение теории случайной выборки, рассматривающей, в частности, влияние случайных временны́х интервалов между измерениями на статистические характеристики изучаемых процессов.

Первоначально теория случайной выборки возникла на базе приложений теории вероятностей к вопросам связи и управления. Толчком к ее развитию послужили поиски статистических процедур с неравномерным шагом квантования по времени какого-либо непрерывного сигнала, чтобы ликвидировать неоднозначность оценки его спектральной плотности мощности [11]. Такая процедура была найдена в 1960 г. [19], когда было доказано, что для устранения этой неоднозначности временны́е интервалы между выборками (дискретами) должны быть случайными независимыми величинами с функцией плотности вероятностей специального вида. Позже появился ряд работ по оценке влияния непреднамеренных случайных отклонений от периодической выборки [1, 10, 12].

Задача настоящего сообщения — указать на новые возможности применения теории случайной выборки для анализа и интерпретации результатов биофизических измерений, а также для статистического моделирования изучаемых явлений. Формальной основой для применения этой теории послужили соотношения, полученные в результате систематического изучения спектрально-корреляционных свойств случайной выборки.

Необходимый формализм

Для простоты ограничимся пока случаем стационарности сигналов и процедуры выборки. Рассмотрим блок-схему, приведенную на рис. 1. Непрерывный стационарный случайный сигнал

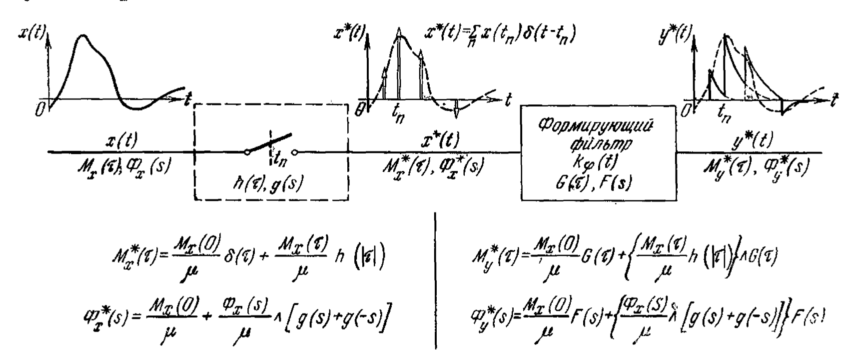


Рис. 1. Математическое описание случайной выборки

$x(t)$ квантуется по времени, образуя $x^*(t)$. Затем этот сигнал фильтруется линейным стационарным фильтром с импульсной характеристикой $k_ф(t)$, создавая выходной сигнал $y^*(t)$.

Обычно в литературе по автоматическому регулированию символ переключения, изображенный на рис. 1, представляет модулятор единичного импульса, который преобразует значение $x(t)$ в момент измерения t_n в δ-функцию Дирака, имеющую площадь, равную $x(t_n)$, т. е. в импульс, модулированный функцией $x(t)$. Эта модуляция обычно и называется квантованием по времени, или выборкой. Термин «случайная выборка» относится к тому случаю, когда интервал между выборками (измерениями) не является постоянной величиной, а описывается некоторой функцией распределения длительностей. Поскольку выходные импульсы реальных модуляторов имеют форму, отличную от δ-функции, то для учета формы включен специальный формирующий фильтр, импульсный отклик которого $k_ф(t)$ должен повторять форму реальных импульсов. На рис. 1 в качестве входных и выходных сигналов изображены также функции $M_x(\tau)$, $M_x^*(\tau)$ и $M_y^*(\tau)$, являющиеся корре-

ляционными моментами для сигналов $x(t)$, $x^*(t)$, $y^*(t)$, а двустороннее преобразование Лапласа от этих моментов дает соответствующие им спектральные плотности мощности $\Phi_x(s)$, $\Phi_x^*(s)$, $\Phi_y^*(s)$. Напри ер,

$$M_x^*(\tau) = \lim_{T \to \infty} \frac{1}{T} \int_0^T < x^*(t) x^*(t+\tau) > \mathrm{d}t, \quad (1)$$

$$\Phi_x^*(s) = \int_{-\infty}^{\infty} M_x^*(\tau) e^{-s\tau} \mathrm{d}\tau.$$

Аналогично определяются остальные моменты и соответствующие им спектры.

Функция

$$G(\tau) = \int_{-\infty}^{\infty} k_\phi(t) k_\phi(t+\tau) \mathrm{d}t \quad (2)$$

по аналогии с соотношением (1) в теории связи называется корреляционной функцией формирующего фильтра, а ее двустороннее преобразование Лапласа дает энергетический спектр формы импульсов выборки $F(s)$.

Функция

$$h(\tau) = \sum_{n=1}^{\infty} f_n(\tau), \quad (3)$$

где $f_n(\tau)$ — плотность вероятностей суммы n последовательных интервалов между выборками называется функцией плотности восстановления [7]. Преобразование Лапласа от функции $h(\tau)$ обозначено через $g(s)$. Наконец, символ $\wedge$ означает операцию свертки, а μ — средний интервал между выборками.

Между указанными выше функциями существуют простые соотношения, приведенные для удобства на рис. 1 под блок-схемой, которую они описывают. Ход вывода этих соотношений следующий: в выражение (1) подставляем квантованный по времени сигнал

$$x^*(t) = \sum_n x(t_n)\, \delta(t - t_n),$$

и после умножения рядов, используя фильтрующее свойство δ-функции, производим осреднение по случайным амплитудам x и по случайным моментам появления импульсов t_n. Допущение независимости x и t_n дает желаемое разделение переменных интегрирования и функция $M_x^*(\tau)$ оказывается просто связанной с харак-

теристиками исходного непрерывного сигнала и процедуры выборки. Функция $M_y^*(\tau)$ находится по формуле (4) [6]

$$M_y^*(\tau) = M_x^*(\tau) \Lambda G(\tau). \tag{4}$$

Спектральные плотности мощности находятся, как обычно, по теореме Винера — Хинчина, с тем лишь отличием, что в данном случае преобразование Фурье от функций $M_x(\tau)$, $M_x^*(\tau)$ и $M_y^*(\tau)$ удобнее заменить двусторонним преобразованием Лапласа. Такая замена, например, облегчает нахождение свертки функций в плоскости комплексного переменного путем перехода от линейных интегралов к контурным, которые можно вычислить методом вычетов.

Приведенные на рис. 1 соотношения, как показано в работе [4], обобщают большое количество ранее опубликованных результатов. Их нетрудно получить путем подстановки в общие соотношения функций $h(\tau)$ и $g(s)$, вычисленных для каждого конкретного случая по формуле (3) или ее аналогу в комплексной плоскости. Однако для целей настоящего сообщения достаточно ограничиться качественным рассмотрением основных результатов, не прибегая к частным, иногда весьма громоздким выражениям.

Качественный анализ структуры и поведения корреляционной функции и спектральной плотности мощности случайной выборки

Характер зависимости функции $M_x^*(\tau)$ от времени τ в значительной мере определяется видом функции $h(\tau)$. Последняя, как видно из формулы (3) и построений рис. 2, может быть апериодической, затухающей и незатухающей, колебательной функцией. Например, если функции $f_1(\tau)$, $f_2(\tau)$, $f_3(\tau)$ и т. д. не перекрываются по τ, что имеет место в случае так называемой периодической выборки с «дрожью», то функция $h(\tau)$ будет колебательной незатухающей. В другом крайнем случае, когда интервалы между выборками распределены по закону Пуассона, функция $h(\tau)$ будет постоянной и равной $\frac{1}{\mu}$. Для произвольного вида распределений часто выполняется соотношение

$$\lim_{\tau \to \infty} h(\tau) = \frac{1}{\mu}. \tag{5}$$

Выяснение общих условий, при которых выполняется соотношение (5), является одним из центральных вопросов теории восстановления [7].

Учитывая соотношение (4), можно сказать, что характер поведения во времени функции $M_y^*(\tau)$ тоже в значительной мере оп-

ределяется видом функции $h(\tau)$, причем если функция $h(\tau)$ колебательная, то функция $M_x(\tau)$ будет модулировать эти колебания, а функция $G(\tau)$ будет их сглаживать. В плоскости комплексного переменного, s наоборот, спектр исходного непрерывного сигнала $\Phi_x(s)$ будет сглаживать колебания функции $g(s)$, а функция $F(s)$ будет их модулировать.

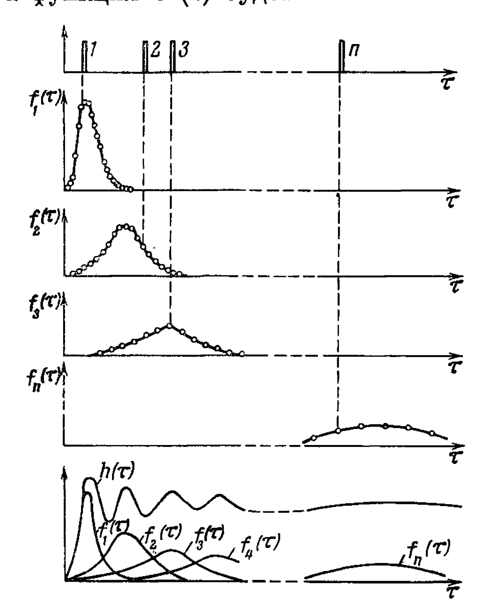


Рис. 2. Структура функции $h(\tau)$

Анализ случайных импульсных последовательностей

Многие известные результаты спектрально-корреляционной теории импульсных случайных процессов могут быть получены как частные случаи приведенных на рис. 1 соотношений. Например, если для случайной последовательности импульсов заданной формы отсутствует межимпульсная корреляция амплитуд, то в формуле для $M_y^*(\tau)$ можно считать, что

$$M_x(0) = a^2 + \sigma^2,$$

$$M_y(\tau) = a^2 \, (\tau \neq 0),$$

где a и σ^2 — среднее значение и дисперсия амплитуд импульсов.

Для нейрофизиологии наибольшее значение имеет другой частный случай, когда амплитуда и форма импульсов, генерируемых нейроном, постоянны, а случайны лишь моменты появления импульсов

$$x(t) = A = \text{const},$$

$$M_x(\tau) = A^2.$$

Очевидно, что в этом случае вместо общей формулы (см. рис. 1) получим

$$M_y^*(\tau) = \frac{A^2}{\mu} G(\tau) + \frac{A^2}{\mu} h(|\tau|) \Lambda G(\tau). \qquad (6)$$

Если не интересоваться формой импульса и положить $k_ф(t) = \delta(t)$, то с учетом выражения (2) формуле (6) придаем следующий вид:

$$M_y^*(\tau) = \frac{A^2}{\mu}\ \delta(\tau) + \frac{A^2}{\mu} h(|\tau|). \qquad (7)$$

Отсюда видно, что в этих условиях корреляционные свойства импульсной последовательности целиком описываются функцией $h(\tau)$. Подобно тому как корреляционная функция непрерывных случайных процессов позволяет обнаружить скрытые периодичности, так и функция $h(\tau)$ позволяет обнаружить скрытые периодичности следования импульсов. Более того, вид функции $h(\tau)$ при различных внешних условиях может быть однозначно сопоставлен с количественными характеристиками внешней стимуляции [18], а анализ структуры функции $h(\tau)$ [5] позволяет объяснить экспериментально обнаруженную зависимость частоты колебаний $h(\tau)$ от средней частоты следования импульсов при различных интенсивностях раздражения [18].

Естественным обобщением формулы (7) на случай взаимной корреляции двух импульсных последовательностей является следующее соотношение (ср. с формулой (6) в работе [23]):

$$M_{x_1x_2}^*(\tau) = A_1 \cdot A_2 \left[\frac{h_{12}(\tau)}{\mu_2} + \frac{h_{21}(\tau)}{\mu_1}\right], \qquad (8)$$

где в отличие от формулы (3) условные плотности импульсных последовательностей будут определяться следующим образом:

$$h_{12}(\tau) = u(\tau) + \sum_{n=2}^{\infty} f_{n1}(\tau),$$

$$h_{21}(\tau) = v(\tau) + \sum_{n=2}^{\infty} f_{n2}(\tau),$$

где f_{n1} и f_{n2} — условные функции плотности вероятностей сумм n интервалов соответственно для первой и второй импульсных последовательностей; $u(\tau)$ и $v(\tau)$ — функции плотности вероятностей соответственно для случайной задержки («недоскока») и случайного опережения («перескока») импульсов одной последовательности по отношению к импульсам другой последовательности; μ_1 и μ_2 — средние межимпульсные интервалы соответственно для первой и второй импульсных последовательностей.

Чтобы выявить сопряженность следования двух импульсных последовательностей, иногда ограничиваются построением оценки одной из функций $u(\tau)$ и $v(\tau)$ [3], хотя в общем случае для этого необходимо строить взаимную корреляционную функцию в соответствии с формулой (8) или в крайнем случае строить обе оценки функций $u(\tau)$ и $v(\tau)$ одновременно.

Если из двух импульсных последовательностей вторая по отношению к первой является последовательностью стимулов, то

можно ограничиться построением оценки функции $h_{12}(\tau)$, которая в этом случае называется временной гистограммой или PST-гистограммой [14].

Систематическое изучение структуры функции $h(\tau)$ открывает новые возможности для оперативного статистического анализа импульсных последовательностей. В частности, оказалась возможной простая техническая реализация способа статистической обработки данных по мере их поступления от исследуемого объекта без промежуточной регистрации на какой-либо носитель информации. На основе получаемых при этом функций $f_1(\tau)$, $f_2(\tau)$, ..., $f_n(\tau)$ возможен довольно подробный анализ импульсных последовательностей, включая вычисление набора сериальных коэффициентов, широко используемых при статистическом анализе межспайковых интервалов нейронов [17, 18, 22].

О связи статистических характеристик элементарной и суммарной активностей некоторых биоединиц

Часто математический анализ колебаний сложной формы заканчивается тем, что эти колебания расчленяются на компоненты определенного вида, даже если природа колебаний не имеет никакого отношения к генерированию указанных компонент. Но не менее важна и обратная задача, когда известно или предполагается, что некоторое колебание сложной формы есть сумма элементарных колебаний определенного вида (например, импульсов), и требуется найти связь статистических характеристик «микро»- и «макро»-процессов. Если теоретически найденная связь подтверждается экспериментальными данными, то можно говорить о более или менее правдоподобном моделировании сложных колебаний, которые в отличие от элементарных колебаний хотя и более доступны для регистрации и наблюдения, но и более затруднительны для интерпретации. В качестве примеров можно привести синтез физиологического тремора на основе данных о работе двигательных единиц [8], модель генерации вызванных потенциалов ЭЭГ [15], модель возникновения альфа-ритма ЭЭГ на основе суммирования импульсных активностей нейронов [16] и т. д. К этой группе явлений, по-видимому, можно отнести и возникновение акустического поля из суммы звуковых импульсов конформационных колебаний макромолекул [9].

В большинстве существующих моделей для упрощения математических выкладок используется предположение о статистической независимости случайных параметров колебаний биоединиц в различные моменты времени. С другой стороны, имеется значительное количество экспериментальных данных, свидетельствующих о наличии взаимных зависимостей между отдельными срабатываниями как одного элемента, так и группы элементов,

включая их полную или частичную синхронизацию. Эти неучтенные взаимные зависимости могут привести и часто приводят к заметным расхождениям с экспериментальными данными.

Поскольку теория случайной выборки изучает статистические характеристики суммы зависимых событий, появляющихся в случайные моменты времени, то математическое описание выборки, приведенное на рис. 1, может служить формальной основой для широкого класса задач статистического моделирования сложных колебаний. В частности, при

$$M_x(0) = M_x(\tau) = A^2 = \text{const}$$

и

$$\Phi_x(s) = 2\pi A^2 \delta(s)$$

соотношение для $\Phi_y^*(s)$ может служить основой для обобщения упомянутой модели альфа-ритма [16] на случай произвольной статистики межимпульсных интервалов. Хотя последнее замечание относится к модели волн ЭЭГ, тем не менее в силу общности исходных допущений оно с небольшими уточнениями применимо и к задаче синтеза высокочастотного компонента физиологического тремора [8]. Для рассматриваемых моделей при увеличении функциональной или соответственно физической нагрузки среднее значение и мода плотности распределения межимпульсных интервалов уменьшаются, что в соответствии с формулой (3) и построениями рис. 2 ведет к увеличению частоты колебаний функции $h(\tau)$. Значит, соответствующий этим колебаниям максимум спектральной плотности $\Phi_y^*(s)$ будет смещаться в сторону более высоких частот. Амплитуда или высота этого максимума будет уменьшаться или увеличиваться в зависимости от конкретного вида функции $F(s)$.

Имея в виду структуру функции $h(\tau)$ (см. рис. 2), аналогичными рассуждениями можно оценить изменения спектральной плотности суммарной активности при изменении закона распределения интервалов, а также при появлении взаимной корреляции интервалов одной единицы или смежных единиц [5].

Соотношения, приведенные на рис. 1, допускают распространение их на случай нестационарности входных сигналов, процедуры выборки и формирующего фильтра. Используя определения корреляционных моментов

$$M_y^*(t_1, t_2) = \langle y^*(t_1)\, y^*(t_2) \rangle$$

и

$$M_x^*(t_1, t_2) = \langle x^*(t_1)\, x^*(t_2) \rangle$$

и повторяя выкладки, аналогичные случаю стационарности, мож-

но показать, что

$$M_x^*(t_1, t_2) = M_x(t_1, t_2) h(t_1) \delta(t_2 - t_1) + \\ + M_x(t_1, t_2) h(t_1, t_2), \quad (9)$$

$$M_y^*(t_1, t_2) = \int_{-\infty}^{t_1} \int_{-\infty}^{t_2} G(t_1, s_1, t_2, s_2) M_x^*(s_1, s_2) ds_1 ds_2, \quad (10)$$

где $h(t_1, t_2) = \sum_{n \neq m} \sum f_{nm}(t_1, t_2)$, ($f_{nm}(t_1, t_2)$ — двумерная функция плотности вероятностей суммы n и m интервалов;
функция

$$G(t_1, s_1, t_2, s_2) = \langle k_ф(t_1, s_1) k_ф(t_2, s_2) \rangle$$

является обобщением корреляционной функции (2) на случай фильтра, импульсный отклик которого $k_ф(t, s)$ случаен и зависит как от момента наблюдения t, так и от момента появления входного сигнала s.

Формулы (9) и (10) уточняют основной результат модели вызванного потенциала [15] на случай зависимых интервалов между срабатываниями нервных «элементов». При этом необходимо учесть, что для неслучайной амплитуды и формы импульсов

$$M_x(t_1, t_2) = 1,$$

$$G(t_1, s_1, t_2, s_2) = k_ф(t_1 - s_1) k_ф(t_2 - s_2).$$

Что касается среднего значения вызванного потенциала, получаемого в результате синхронного накопления, то его можно найти путем усреднения сигнала $y^*(t)$. Если амплитуда и форма всех импульсов одинакова, то

$$\langle y^*(t) \rangle = \left\langle \sum_n \delta(t - t_n) \right\rangle \wedge k_ф(t) = h(t) \wedge k_ф(t), \quad (11)$$

что согласуется с результатом Голдстейна [15].

Если длительность импульсов значительно короче существенных изменений функции $h(t_1, t_2)$, то при $x(t) = 1$ справедлива следующая аппроксимация результатов (10) и (11):

$$M_y^*(t_1, t_2) \cong A_1 [h(t_1) \delta(t_2 - t_1) + h(t_1, t_2)] \quad (12)$$

и

$$\langle y^*(t) \rangle \cong B_1 h(t), \quad (13)$$

где A_1 и B_1 — постоянные.

Соотношение (13) хорошо подтверждается экспериментом [13]. Но этого недостаточно для утверждения, что вызванный потенциал есть только сумма импульсных активностей нервных элементов, поскольку при усреднении автоматически исключаются ком-

поненты с нулевым средним значением. В случае выполнения соотношения (13) необходимо проверить справедливость соотношения (12). Возможно, что такая проверка позволит обнаружить и дать количественную оценку неимпульсной компоненты ЭЭГ.

Анализ структуры вещества[1]

Формально в выражениях (9) и (10) ничто не изменится, если в качестве аргументов в них будут служить не моменты времени, а координаты пространства или векторы. Физически такая замена может соответствовать переходу от системы с дискретной временной структурой (сигналы) к системе с дискретной пространственной структурой (вещества). При этом вместо функции плотности восстановления $h(t_1)$ появится функция плотности частиц $h(\vec{r}_1)$, которая означает вероятность обнаружения частицы в окрестности $d\vec{r}_1$ около точки $\vec{r}_1$, где $\vec{r}_1$ — радиус-вектор.

Аналогично этому функция $h(\vec{r}_1, \vec{r}_2)$ обозначает совместную вероятность двух событий: обнаружения частицы в окрестности $d\vec{r}_1$ около точки $\vec{r}_1$ и другой частицы в окрестности $d\vec{r}_2$ около точки $\vec{r}_2$. Для макроизотопного вещества

$$h(\vec{r}_1, \vec{r}_2) = h(\vec{r}_1)\, h_1(\vec{r}_2 - \vec{r}_1),$$

где функция $h_1(\vec{r}_2 - \vec{r}_1)$ описывает вероятность обнаружения частицы в окрестности $d\vec{r}_2$ около точки $\vec{r}_2$ при условии, что обнаружена частица в окрестности $d\vec{r}_1$ около точки $\vec{r}_1$. Поэтому если первое событие принимается за достоверное, то соотношение (9) можно записать в следующем виде:

$$M_x^*(\vec{r}) = M_x(0)\,\delta(\vec{r}) + M_x(\vec{r})\, h_1(\vec{r}), \tag{14}$$

где предполагается, что функция $M_x(\vec{r}_1, \vec{r}_2)$ зависит лишь от разности аргументов $\vec{r} = \vec{r}_2 - \vec{r}_1$.

Выражение (14) при $M_x(\vec{r}) = 1$ даст известную в физике пространственную корреляционную функцию, характеризующую структуру вещества в статическом приближении, т. е. при неподвижных частицах [20]. Для учета динамики частиц необходимо корреляционную функцию, задаваемую соотношением (14), пропустить через нестационарный фильтр, моделирующий «разма-

---

[1] На эту возможность применения теории случайной выборки указал профессор А. М. Молчанов, которому автор приносит глубокую благодарность.

занность» частицы во времени и в пространстве, а также межчастичное взаимодействие, характерное для твердых тел и жидкостей. Тогда аналогично соотношению (10) получим

$$M_y^*(\vec{r}, t) = \int d\vec{r}' M_x^*(\vec{r}') G(\vec{r}, \vec{r}', t) = M_x(0) G(\vec{r}, 0, t) + \\ + \int d\vec{r}' M_x(\vec{r}') h_1(\vec{r}') G(\vec{r}, \vec{r}', t). \quad (15)$$

Эта формула распространяет известные в атомной физике результаты Ван Хова [20] и Виньярда [21] на случай учета коррелированных амплитудных факторов при рассеянии частиц твердыми телами и жидкостями.

Отметим попутно, что метод нахождения закона рассеяния частиц путем двойного преобразования Фурье от пространственно-временно́й корреляционной функции является одним из общих и наиболее эффективных методов физики нейтронов низких энергий [2].

Таким образом, применение теории случайной выборки к анализу структуры вещества не ограничивается лишь тем, что с ее помощью можно получить уже известные в физике результаты. Простота блок-схемы (см. рис. 1) и наличие хорошо разработанного аппарата теории фильтрации (в том числе для нестационарных фильтров и сигналов) позволяют легко получить обобщение указанных выше результатов для более сложных ситуаций. Вводя в рассмотрение функцию $M_x(\vec{r})$, теория случайной выборки предлагает дополнительные возможности учета коррелированных амплитудных факторов, возникающих, например, вследствие взаимной пространственной корреляции спинов частиц при рассеянии медленных нейтронов. Кроме того, путем замены времени на координату можно получить набор аналитических выражений для функции $h(\vec{r})$ [4] и сравнить его с данными рентгеноструктурного анализа вещества с целью проверки гипотез или для сокращенного представления результатов эксперимента.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Берген А. Р.* Сб. «Теория дискретных оптимальных и самонастраивающихся систем». Труды I Международного конгресса ИФАК. Изд-во АН СССР, 1961, стр. 399.
2. *Гуревич И. И.* и *Тарасов Л. В.* Физика нейтронов низких энергий. Изд-во «Наука», 1965.
3. *Гурфинкель В. С.* и др. Биофизика, 1964, 9, 636.
4. *Крюков В. И.* Радиотехника и электроника, 1967, **12**, 184.
5. *Крюков В. И.* Изв. вузов СССР. Радиоэлектроника, 1967, **10**, 351.
6. *Миддлтон Д.* Введение в статическую теорию связи, 1.— Советское радио, 1961.
7. *Смит В. Л.* Математика, 1961, 5, 95.
8. *Фельдман А. Г.* Биофизика, 1964, 9, 726.

9. *Шноль С. Э.* Настоящий сборник, стр. 22.
10. *Balakrishnan A. V.* IRE Trans., 1962, IT-8, 226.
11. *Blackman R. B., Tukey J. W.* The measurement of power spectra from point of view of communication engineering. N. Y., 1959.
12. *Brown W. M.* J. Soc. Industr. and Appl. Math., 1963, 11, 460.
13. *Fox S. S.* Science, 1965, **147**, 888.
14. *Gerstein G. L., Kiang N. Y. S.* Biophys. J., 1960, **1**, 15.
15. *Goldstein M. H.* Information and Control., 1960, **3**, 1.
16. *Hendrix C. E.* Bull. Math. Biophys., 1965, **27**, 197.
17. *Kuffler S. W. et al* J. Gen. Physiol., 1957, **40**, 683.
18. *Poggio G. F., Viernstein L. J.* J. Neurophys., 1964, **27**, 517.
19. *Shapiro H. S., Silverman R. A.* J. Soc. Industr. and Appl. Math., 1960, 8, 225.
20. *Van Hove* L. Phys. Rev., 1954, 95, 249.
21. *Vineyard G. H.* Phys. Rev., 1958, **110**, 999.
22. *Wyman R. J.* Biophys. J., 1965, 5, 447.
23. *Zade L. A.* Proc. IRE, 1957, **45**, 1413.

Периодические процессы в некоторых биологических системах

Колебательные процессы
в биологических и химических системах

Утверждено к печати
Институтом биологической физики Академии наук СССР

Редактор *В. А. Вавилин*
Редактор издательства *Ю. А. Пашковский*
Художник *Ю. Н. Юрьев*
Технический редактор *Т. В. Алексеева*

Сдано в набор 9/VIII 1967 г. Подписано к печати 25/XI 1967 г. Формат 60×90¹/₁₆.
Бумага № 1. Усл. печ. л. 27,5. Уч.-изд. л. 26,4 Тираж 2200 экз. Тип. № 3336.
Изд. № 2130, Т — 16221
Цена 2 р. 08 к.

Издательство «Наука». Москва, К-62, Подсосенский пер., 21

2-я типография издательства «Наука». Москва, Г-99, Шубинский пер., 10

ОПЕЧАТКИ И ИСПРАВЛЕНИЯ

Страница	Строка	Напечатано	Должно быть
27	6 св.	положение	понижение
103	9 сн.	$\dot{s}_2 = \mu \left\{ \frac{1}{\left(1+\frac{s^2}{K_{s_2}}\right)} \right.$	$\dot{s}_2 = \left\{ \frac{1}{\left(1+\frac{s_2}{K_{s_2}}\right)} \right.$
241	8 св.	$\lambda_2 \to r$	$\lambda_2 \to -r$
241	16 св.	$\tilde{y} = n \sum_{jl'}$	$\tilde{y} = -n \sum_{j'l'}$
245	5 сн.	$\varepsilon \to \infty$	$\varepsilon_1 \to 0$
247	6 сн.	$\beta_1^k = 0$	$\tilde{\beta}_1^k = 0$
250	4 св.	$\dot{n}_2 = n_{12}k_1n_1 +$	$\dot{n}_2 = a_{12}k_1n_1 +$
252	14—15 св.	в случае таких колебаний	в случае колебаний
318	формула (3)	$\frac{dx}{dT} = -\frac{y}{k+y}x +$	$\frac{dy}{dT} = -\frac{y}{k+y}x +$
435	18 св.	макроизотопного	макроизотропного

Колебательные процессы в биологических и химических системах

2 р. 03 к.



ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»

2 р. 08 к.



ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»